

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
der Philipps- Universität Marburg  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Arnold  
Abteilung Pneumologie  
Direktor: Prof. Dr. C. Vogelmeier

# **Einfluß der obstruktiven Schlafapnoe auf Blutdruck und Herzfrequenz im Wachzustand, im NREM- und REM-Schlaf**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der  
Philipps- Universität Marburg  
vorgelegt von

**Hans- Ulrich Brinkmann**  
aus Dissen

Marburg 2002

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	Seite 1
1.1.	Physiologische Kreislaufregulation am Tag	Seite 2
1.1.1.	Physiologische Kreislaufregulation in der Nacht	Seite 4
1.2.	Kreislaufdysfunktion: Arterielle Hypertonie	Seite 5
1.2.1.	Definition der arteriellen Hypertonie	Seite 6
1.2.2.	Epidemiologie der arteriellen Hypertonie	Seite 8
1.2.3.	Diagnostik der arteriellen Hypertonie	Seite 9
1.2.4.	Therapiemaßnahmen bei arterieller Hypertonie	Seite 12
1.3.	Physiologie des Schlafes	Seite 13
1.4.	Schlafbezogene Atmungsstörungen	Seite 16
1.4.1.	Obstruktive Schlafapnoe	Seite 17
1.4.2.	Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe	Seite 19
1.4.3.	Epidemiologie der obstruktiven Schlafapnoe	Seite 23
1.4.4.	Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe	Seite 24
1.4.5.	Therapie der obstruktiven Schlafapnoe	Seite 27
1.5.	Fragestellung	Seite 29
2.	Methode	Seite 31
2.1.	Einschlußkriterien	Seite 33
2.1.1.	Ausschlußkriterien	Seite 34
2.2.	Polysomnographische Messung	Seite 34
2.2.1.	Messung von Blutdruck und Herzfrequenz	Seite 35
2.2.2.	Respiratorische Messung	Seite 35
2.2.3.	Schlaf-Messung	Seite 36
2.2.4.	Untersuchungsprotokoll der Nacht	Seite 36
2.3..	Patientenuntersuchung am Tag unter Ruhebedingungen	Seite 37
2.4.	Auswertung der Atmung	Seite 38

2.4.1.	Analyse des Schlafes	Seite 39
2.4.2.	Auswertung des Blutdruckes und der Herzfrequenz	Seite 39
2.5.	Statistik	Seite 40
3.	Ergebnisse	Seite 42
3.1.	Anthropometrische Daten (Tab. 1)	Seite 42
3.2.	Lungenfunktionsdaten und Blutgaswerte (Tab. 2)	Seite 43
3.3.	Gesamte Schlafzeit und Anteil der einzelnen Schlafstadien und Wachphasen am Gesamtschlaf (Tab. 3)	Seite 44
3.4.	Blutdruckdaten der ambulanten Messung und Herzfrequenzwerte im Wachzustand und im Schlaf (Tab. 4)	Seite 45
3.5.	Invasiv gemessene Blutdruck- und Herzfrequenzwerte in Ruhe, NREM- und REM-Schlaf (Tab. 5)	Seite 46
3.6.	Beziehung von Blutdruck- und Herzfrequenzdaten in Ruhe, NREM- und REM-Schlaf zum RDI (Tab. 6-9)	Seite 47
3.7.	Graphische Darstellung des systolischen Blutdruckes (Diag. 1-3)	Seite 50
3.8.	Graphische Darstellung des Mitteldruckes (Diag. 4-6)	Seite 53
3.9.	Graphische Darstellung des diastolischen Blutdruckes (Diag. 7-9)	Seite 56
3.10.	Graphische Darstellung der Herzfrequenz (Diag. 10-12)	Seite 59
3.11.	Graphische Darstellung der Blutdruckveränderungen im Schlaf in Bezug auf den Ruheausgangswert (Diag.13)	Seite 62

4.	Diskussion	Seite 63
4.1.	Diskussion der Methode	Seite 63
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	Seite 65
4.2.1.	Diskussion der Ergebnisse in der Ruhephase	Seite 65
4.2.2.	Diskussion der Ergebnisse im NREM-Schlaf	Seite 68
4.2.3.	Diskussion der Ergebnisse im REM-Schlaf	Seite 72
5.	Ausblick	Seite 77
6.	Zusammenfassung	Seite 78
7.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	Seite 80
8.	Literaturverzeichnis	Seite 82
9.	Abkürzungsverzeichnis	Seite 95
10.	Lebenslauf	Seite 97
11.	Akademische Lehrer	Seite 98
12.	Danksagung	Seite 99
13.	Ehrenwörtliche Erklärung	Seite 100

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps Universität Marburg am: 07.02.2002

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. Dr. J. H. Peter

Korreferent: Prof. Fruhstorfer

## 1. Einleitung

In der heutigen Zeit treten bei der Bevölkerung in den Industrieländern eine Reihe von Erkrankungen auf, für deren Entstehung der Bluthochdruck - die arterielle Hypertonie - eine entscheidende Rolle spielt (18,28). Zu diesen Krankheiten gehören der Schlaganfall, die Herzinsuffizienz, der Herzinfarkt, die Arteriosklerose und die Nierengefäßerkrankungen (18,28). Neuere Forschungsergebnisse haben gezeigt, daß die circadiane Rhythmik des gesamten Kreislaufsystems entscheidend durch den Schlaf beeinflusst wird, so daß dem Schlaf auch für die Kreislagsituation am Tag eine sehr große Bedeutung zukommt (27,28,49). In zahlreichen epidemiologischen Studien wird diese Korrelation zwischen arterieller Hypertonie und Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) untersucht (19,20,36,63,76,86,107,111). Bei ca. 80% der Patienten mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) wurde eine arterielle Hypertonie beobachtet, während bei 30% der Hypertoniker eine nächtliche Atmungsstörung festgestellt werden konnte (14,36,54,69,76,77,78,122,129,146). Diese Patienten, die unter einer arteriellen Hypertonie und Schlafbezogenen Atmungsstörungen leiden, weisen ein stark erhöhtes Morbiditäts - und Mortalitätsrisiko für kardiovaskuläre Komplikationen auf, wie z.B.: Myokardinfarkt oder Zerebralinsult (50,80). Inwieweit sich das Ausmaß der Schlafbezogenen Atmungsstörungen auf den Ruheblutdruck bei Hypertonikern auswirkt, wird in dieser Arbeit betrachtet. Schwerpunkt der Arbeit ist die Untersuchung der Blutdruckwerte im NREM-Schlaf und im REM-Schlaf, um diese in Beziehung zur Ausprägungsstärke der Schlafbezogenen Atmungsstörungen zu setzen.

### 1.1. Physiologische Kreislaufregulation am Tag

Die Aufgabe der physiologischen Kreislaufregulation besteht darin, den gesamten Organismus in jeder Situation, das heißt sowohl in Ruhe als auch unter Belastung, ausreichend mit Blut zu versorgen (18,127,128). Da aber dem Organismus nur ein Blutvolumen von begrenztem Ausmaß zur Verfügung steht, kann die Homöostase nur durch eine bedarfsangepaßte Durchblutung der einzelnen Organe gewährleistet werden. Das bedeutet aber auch, daß trotz des erhöhten Bedarfs eines Organs alle anderen Organsysteme mit einem noch ausreichenden Blutvolumen perfundiert werden müssen. Um diese Anforderungen an das Regulationsystem des Kreislaufs erfüllen zu können, bedient sich der Organismus eines Regelkreises, bei dem ein feststehender Soll-Wert mit dem aktuellen Ist-Wert ständig verglichen wird. Weicht dieser Ist-Wert vom Soll-Wert ab, so versucht der Organismus durch Steuerung des Regelkreises wieder eine möglichst optimale Übereinstimmung von Ist- und Soll-Wert zu erreichen (18,127). Als Stellglieder sind in diesem Regelkreis Gefäße, Herz, autonomes Nervensystem und humorale Transmittersubstanzen anzusehen. Das gesamte Kreislaufsystem des menschlichen Organismus wird durch das Hochdruck- und durch das Niederdrucksystem gebildet, welche auch als großer bzw. kleiner Kreislauf bezeichnet werden (128). Das Hochdrucksystem umfaßt das linke Herz und alle arteriellen Blutgefäße, während zum Niederdrucksystem das rechte Herz und der Lungenkreislauf gehören. Die Regulation des Hochdrucksystems erfolgt primär durch das Herzzeitvolumen und durch den totalen peripheren Widerstand (18,127,128). Zu diesem Zweck befinden sich im Hochdrucksystem Presso- oder Dehnungsrezeptoren, vor allem im Carotissinus und im Aortenbogen, die als Meßfühler des Regelsystems arbeiten und die Druckwerte des aktuellen Blutdrucks an das Kreislaufzentrum weiterleiten (128). Das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata des Rautenhirns funktioniert dabei als Regler, um bei Abweichungen des Ist-Werts vom Soll-Wert die Stellglieder nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung vom Zentrum aus zu steuern. Das Niederdrucksystem wird vor allem durch das Blutvolumen und die

Volumenkapazität des Kreislaufs bestimmt. Auch in diesem System befinden sich Dehnungsrezeptoren, hauptsächlich in der Vena cava und im rechten Vorhof, die Veränderungen des Blutdrucks registrieren und diese Informationen an das Kreislaufzentrum weiterleiten. Es lassen sich zwei verschiedene Mechanismen für die Durchblutungsregulation des Organismus unterscheiden :

1. Die zentrale Steuerung umfaßt die nervale-vasomotorische Regulation und die humoral-hormonelle Regulation. Die nervale-vasomotorische Reaktion auf Kreislaufveränderungen erfolgt durch den Sympathikus und den Parasympathikus, wobei der Sympathikus im Gegensatz zum Parasympathikus eine Vasokonstriktion, eine Steigerung der Herzfrequenz und eine Erhöhung des Blutdrucks bewirkt. Die humoral-hormonelle Regulation wird durch Katecholamine der Nebenniere und des sympathischen Nervensystems gewährleistet, wobei diese in hohen Konzentrationen ebenfalls einen vasokonstriktorischen Effekt hervorrufen.

2. Die lokale Steuerung, oder auch Autoregulation, beinhaltet alle Prozesse, die in den Organen selbst ablaufen. Dazu gehören lokal-chemische und lokal-mechanische Mechanismen. Dieses Regulationssystem reagiert zum einen auf die Anhäufung bzw. den Abfall von Stoffwechselprodukten und auf Hypoxie und versucht zum anderen durch die Aufrechterhaltung des basalen Tonus der Blutgefäße (myogene Reaktion, bzw. Bayliss-Effekt) die Homöostase des Kreislaufsystems zu gewährleisten. Die hohe Anzahl und die Komplexität dieser Regulationssysteme verdeutlicht einerseits, wie wichtig es für den Organismus ist, auf jede Kreislauftsituation reagieren zu können, um ständig eine ausreichende Blutversorgung zu garantieren und dadurch einen optimalen Schutz zu gewährleisten. Andererseits bieten diese komplizierten Steuerungssysteme mit ihren zahlreichen verschiedenen Regelmechanismen eine Vielzahl von Möglichkeiten für pathologische Veränderungen.



### 1.1.1. Physiologische Kreislaufregulation in der Nacht

Im Schlaf treten eine Reihe von hämodynamischen Veränderungen im Vergleich zum Wachzustand auf, die sich zusätzlich noch innerhalb der NREM- und REM-Schlafphasen unterscheiden. Bei der Atmung beobachtet man im NREM-Schlaf eine Tonusabnahme der Atemhilfsmuskulatur, wie z.B. der Interkostal- und Abdominalmuskulatur. Im REM-Schlaf hingegen befindet sich die Atemhilfsmuskulatur in einem Zustand der Atonie, auf Grund einer physiologischen Inhibition der Alpha- und Gamma-Motoneurone. Die Reaktionsfähigkeit der Chemorezeptoren des Atemzentrums auf Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose ist im REM-Schlaf um den Faktor 5-10 reduziert, wodurch in dieser Phase des Schlafs ein physiologisch schwächerer Atemantrieb auftritt. Aus diesem Grund kann man im REM-Schlaf wesentlich stärkere Atemfrequenz- und Amplitudenschwankungen beobachten, allerdings bewegen sich trotz dieser Tatsachen die Blutgase und die Ventilation eines gesunden Menschen in physiologischen Grenzen. Die Blutdruckwerte unterscheiden sich ebenfalls in den NREM- und REM-Schlafstadien (81,96). Bereits 1912 wurde durch Brooks eine physiologische Blutdruckabsenkung während des Schlafs beschrieben, diese Reaktion wird auch als sogenanntes "Dipping" bezeichnet (24,49,89,130). Eine detaillierte Beschreibung der Veränderungen des arteriellen Blutdrucks innerhalb der einzelnen Schlafstadien wurde von Coccagna et al. vorgenommen (21,49). Laut dieser Analyse sinkt der Blutdruck im NREM-Schlaf physiologisch um mindestens 10% ab, um dann anschließend im REM-Schlaf wieder anzusteigen.

Der Verlust dieser physiologischen Blutdruckabsenkung, der als "Non-Dipping" bezeichnet wird, ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden (21,49). Die Herzfrequenz erfährt während des Schlafs ebenfalls eine Reduktion, dieses wurde erstmals 1840 durch Müller gezeigt (49,91). Die Senkung der Herzfrequenz während des Schlafs läßt sich durch den starken Einfluß der vagalen efferenten Fasern des Kreislaufzentrums auf das Reizleitungssystem des Herzens zu diesem Zeitpunkt erklären (6,17,49). Die hohe vagale Wirkung tritt im NREM-Schlaf auf und erfährt im REM-Schlaf

eine nochmalige Steigerung. Lediglich in den Phasen der schnellen Augenrollbewegungen innerhalb des REM-Schlafs nimmt der massive Vagustonus ab und es kann zu einem kurzfristigen Ansteigen der Herzfrequenz kommen. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Abnahme der vagalen Einflüsse auf das Reizleitungssystem des Herzens und somit zu einer gesteigerten Herzfrequenz (49). Innerhalb des Schlafs wurde eine vermehrte Durchblutung des Gehirns beobachtet. Im NREM-Schlaf wurden Anstiege des Blutflusses bis zu 25% registriert, wobei im REM-Schlaf eine Durchblutungssteigerung bis zu 80% beobachtet werden konnte (49,136). Die glomeruläre Filtrationsrate der Niere nimmt im Schlaf bis zu 25% ab (33,49). Die Ausscheidung von Salz und Flüssigkeiten ist ebenfalls vermindert, und es ergibt sich daraus eine Antidiurese, welche die Regulation des Blutvolumens beeinflusst (49). Auch einige blutvolumenregulierende Hormone unterliegen einer circadianen und ultradianen Schwankung (33,49). Es wurde eine Erhöhung des Renins im Blut gefunden, wobei eine Steigerung besonders in der zweiten Nachthälfte beobachtet werden konnte (13,49).

Diese zusammenfassende Darstellung der vielseitigen hämodynamischen Veränderungen im Schlaf verdeutlicht die Regenerations- und Schutzfunktion des nächtlichen Schlafs für den gesamten Organismus. Diese Schutzfunktion ist aber gerade im REM-Schlaf, auf Grund der umfassenden hämodynamischen Schwankungen, herabgesetzt, so daß in dieser vulnerablen Schlafphase die Möglichkeit für pathologische Veränderungen des kardiovaskulären Systems besonders groß ist.

## **1.2. Kreislaufdysfunktion: Arterielle Hypertonie**

Die technische Entwicklung von Meßgeräten ermöglichte es im 20. Jahrhundert bei einer großen Zahl von Menschen Blutdruckuntersuchungen durchzuführen (29). Um die von dem Mittelwert abweichenden Blutdruckwerte weiter zu differenzieren und dadurch deren medizinische Bedeutung erkennen zu können, benötigte man einen definierten Grenzbereich. Mit Hilfe dieses

Grenzbereichs war man jetzt in der Lage, eine Aussage darüber zu treffen, ob es sich um physiologische, noch grenzwertige oder schon pathologische Druckwerte handelt. Bei dem Versuch, einen definierten Grenzbereich zu erstellen, flossen die unterschiedlichen physiologischen Blutdruckveränderungen in die Überlegung mit ein, wie z.B. systolische und diastolische Blutdruckhöhe, belastungsbedingte Druckschwankungen, die Altersabhängigkeit des Blutdrucks und die 24-Stunden-Blutdruckmessung (4,5,23).

### **1.2.1. Definition der arteriellen Hypertonie**

Von einer arteriellen Hypertonie spricht man bei einer permanenten Erhöhung des arteriellen Blutdrucks (18,29,135,143). Anhand ihrer Ursache, ihrer Ausprägung und ihrer Folgen wird die arterielle Hypertonie laut der World Health Organisation (WHO ) in die folgenden drei Gruppen unterteilt (143):

#### **I. Blutdruckhöhe :**

Von pathologischen Blutdruckwerten spricht man bereits bei einer Erhöhung von über 140/90 mmHg. Der Druckbereich zwischen 140/90 mmHg bis 160/95 mmHg wird als Grenzwerthypertonie bezeichnet, wobei dann Werte von 160/95 mmHg oder größer als manifeste arterielle Hypertonie gelten. Die Blutdruckmessung sollte am sitzenden oder auch am liegenden Menschen in einer entspannten Haltung nach einer 2-3 minütigen Ruhephase erfolgen. Die Blutdruckmessung wird mittels einer Oberarmmanschette nach dem System von Riva Rocci durchgeführt.

#### **II. Organbeteiligung :**

- Grad I zeigt keine Organmanifestation der arteriellen Hypertonie
- Grad II zeigt eine der folgenden Organbeteiligungen:
  - linksventrikuläre Hypertrophie
  - Veränderungen des Augenhintergrunds
  - Proteinurie / Kreatininerhöhung
- Grad III zeigt eine fortgeschrittene Organbeteiligung:

- Herzinsuffizienz
- zerebrovaskuläre Insuffizienz
- progressive Retinaveränderungen

Die linksventrikuläre Hypertrophie durch einen Bluthochdruck läßt sich dadurch erklären, daß ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand zu einer vermehrten Nachlast des Herzens führt. Diese erhöhte Wandspannung während der Kontraktion (=erhöhte Nachlast) bedingt ihrerseits wieder die Myokardhypertrophie (18,127).

### III. Ätiologie :

- primäre oder essentielle Hypertonie
- sekundäre Hypertonie, wie z.B. bei Nierenerkrankungen, Nebennierenerkrankungen, Koarkatio Aortae, Schwangerschaft oder induziert durch Medikamente

Die primäre oder essentielle Hypertonie wird durch multifaktorielle Ursachen hervorgerufen und stellt eine Ausschlußdiagnose der sekundären Hypertonieformen dar. Die essentielle Hypertonie ist bei ca 95% der Hypertoniker anzutreffen (18,28,29). Zu den Ursachen der sekundären Hypertonie gehören eine Vielzahl von Erkrankungen und Stoffwechselsituationen (siehe WHO-Einteilung). Durch eine zu geringe renale Exkretion von Natrium und die dadurch bedingte Zunahme des Blutvolumens kann eine Erkrankung der Niere mit eingeschränkter Funktion zu einer sekundären Hypertonieform führen (18,127). Andererseits kann auch ein zu hoher Konsum von Natrium und Chlorid in Kombination mit einer genetisch bedingten Kochsalzsensitivität diese Form der pathologischen Blutdruckerhöhung hervorrufen. In Streßsituationen kommt es auf Grund einer gesteigerten sympathischen Aktivität zu einer vermehrten Katecholaminausschüttung, welche zur Manifestation einer essentiellen Hypertonie wesentlich beitragen kann (18,127). Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das atriale natriuretische Peptid können ebenfalls eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und/oder bei der Manifestation einer essentiellen Hypertonieform spielen (18,127). Durch die 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung wurde es möglich, die Druckveränderungen von Tag

und Nacht an einem großen Patientenkollektiv zu registrieren (2,88). Hierbei fiel auf, daß einige Patienten die Fähigkeit der physiologischen nächtlichen Blutdruckabsenkung um mindestens 10% verloren hatten (21,29,69). Es stellte sich heraus, daß dieser Verlust des physiologischen Blutdruckabfalls, bzw. die daraus resultierende nächtliche Hypertonie, als ein wichtiger Risikofaktor für den Herzinfarkt und den Schlaganfall anzusehen ist (30,46).

### **1.2.2. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie**

Besonders in den Industrieländern ist das Auftreten der arteriellen Hypertonie auffallend häufig. Bei ungefähr 12-15% der Bevölkerung wurden nach mehrfachen Messungen Blutdruckwerte über 160/95 mmHg registriert (18,28,29). Weitere 15% wiesen Druckwerte zwischen 140/90 und 160/95 mmHg auf, so daß man bei dieser Bevölkerungsgruppe von einem sogenannten Grenzwerthypertonus sprechen kann (28,29,127). Man geht davon aus, daß es bei 30% dieser Grenzwerthypertoniker zur Entwicklung eines manifesten Hypertonus kommt. Bei dem Erkrankungsbild der arteriellen Hypertonie sind Frauen, vor allem postklimakterisch, häufiger betroffen als Männer (18). Die Prävalenz der Hypertonie bei 18-24 jährigen Personen liegt unter 20%, wohingegen sie bei den 65-74 jährigen ca. 65% beträgt (18). Man kann also einen Prävalenzanstieg mit zunehmendem Lebensalter beobachten. Bei einer malignen Hypertonie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate unter 5%, bei einer essentiellen oder primären Hypertonieform beträgt sie ca. 92-95% (127). An den Folgeerkrankungen der arteriellen Hypertonie, wie z.B. Herzinsuffizienz, Herzinfarkt und Schlaganfall, versterben etwa 20% der Patienten mit einer manifesten Hypertonie (18,65,127). Zu den häufigsten Folgeerkrankungen, für die die arterielle Hypertonie einen der wichtigsten Risikofaktoren darstellt, gehören die kardialen Komplikationen, die zerebrovaskulären Erkrankungen und die Nierenschädigungen (18,75). Durch die arterielle Hypertonie erhöht sich die Wandspannung im linken Ventrikel, dieses kann dann zu einer linksventrikulären Hypertrophie führen (141). Diese Vergrößerung des linken

Herzens ruft zuerst eine diastolische und später auch eine systolische Funktionseinschränkung des linken Ventrikels mit dem nachfolgenden Bild der Herzinsuffizienz (Stauungsinsuffizienz) hervor. Die Ausbildung der Arteriosklerose in den Herzkranzgefäßen mit den Folgen der Angina pectoris, des Myokardinfarkts oder des plötzlichen Herztods, wird ebenfalls durch die arterielle Hypertonie entscheidend begünstigt (75,141). Epidemiologische Untersuchungen haben ergeben, daß die Inzidenz eines Herzinfarkts bei Hypertonikern etwa doppelt so hoch ist wie bei Personen mit einem physiologischen Blutdruck (18,127). Für die zerebrovaskulären Erkrankungen nimmt die arterielle Hypertonie die Rolle einer der wichtigsten Entstehungsursachen ein. Man vermutet, daß bei etwa 42% bzw. 70% der Schlaganfälle unter Männern und Frauen über 65 Jahre der manifeste Hypertonus verantwortlich ist (18). Bei Hypertonikern werden außerdem häufig vorübergehende Durchblutungsstörungen des Gehirns, sogenannte transitorisch ischämische Attacke, beobachtet (18). Die arterielle Hypertonie stellt ebenfalls eine der häufigsten Ursachen für die progressive renale Insuffizienz mit der möglichen Ausbildung einer Nephrosklerose dar (18). Diese Auflistung von epidemiologischen Zahlen und den möglichen Komplikationen bei einer manifesten arteriellen Hypertonie macht deren entscheidende pathophysiologische Bedeutung klar.

### **1.2.3. Diagnostik der arteriellen Hypertonie**

Die ausführliche Anamnese steht auch bei der arteriellen Hypertonie am Anfang der Diagnostik. Es sollte zunächst einmal nach familiär vorkommenden Hochdruckbelastungen und kardiovaskulären Erkrankungen gefragt werden. Die anamnestische Befragung des Patienten selbst sollte sich auf kardiovaskuläre, zerebrale und renale Erkrankungen sowie einen eventuellen Diabetes mellitus beziehen. Außerdem sollte der Untersucher zusätzlich zu einer Medikamentenanamnese eruieren, ob ein Bluthochdruck schon bekannt ist, und wenn ja, wie lange und in welcher Höhe dieser schon besteht. Fragen

zum Verlauf des Körpergewichts, zu den Eßgewohnheiten (insbesondere Fett- und Kochsalzaufnahme), zum Alkoholkonsum, zu eventuellen Rauchgewohnheiten und zu den psychosozialen Faktoren gehören ebenfalls zur Anamnese (18,28,29,127). Bei jeder ärztlichen, insbesondere der internistischen Untersuchung, sollte eine Blutdruckmessung zum Ausschluß eines Hypertonus durchgeführt werden. Die von dem Italiener Riva Rocci 1896 entwickelte Methode zur Blutdruckmessung mittels einer aufblasbaren Oberarmmanschette unter Auskultation der Arteria brachialis, nach Modifikation durch N. Korotkow, ist die häufigste angewendete Meßmethode. Die von der WHO aufgestellte Definition der arteriellen Hypertonie beruht auf dieser Meßmethode nach Riva Rocci, die auch als Gelegenheits- oder Praxisblutdruckmessung bezeichnet wird. Die Messung sollte zuerst am sitzenden Patienten nach einer 2-3 minütigen Ruhephase und dann nach 2 Minuten am stehenden Patienten durchgeführt werden. Auf Grund von inter- und intraindividuellen Druckschwankungen, Praxishypertonie und punktueller Messung ist die nichtinvasive, einfach durchzuführende, kostengünstige und klinische häufig angewendete Methode der Blutdruckmessung nur eingeschränkt aussagekräftig.

Eine größere Aussagekraft besitzt die diskontinuierliche, non-invasive Langzeitblutdruckmessung. Durch diese Meßmethode läßt sich die circadiane Rhythmik des Blutdrucks am Tag und in der Nacht beurteilen. In der Nacht kann man eine physiologische Abnahme des diastolischen und systolischen Drucks um mindestens 10% beobachten. Patienten bei denen diese physiologische Blutdruckabsenkung in der Nacht intakt ist, werden als "Dipper" bezeichnet im Gegensatz zu den "Non-Dipper", bei denen diese nächtliche Druckabnahme fehlt. Die kontinuierliche, invasive Blutdruckmessung zeigt die höchste zeitliche Auflösung, die Erfassung jeder einzelnen Druckwelle und die größte Validität der Meßwerte (138). Auf Grund des hohen technischen Aufwands bei der Durchführung und der möglichen Risiken, wie z.B. Nervenläsionen, Hämatombildung und Gefäßverletzungen, ist diese Methode nur bei Risikopatienten, im Intensivbereich, bei besonderer Diagnostik oder im Rahmen von wissenschaftlichen Untersuchungen indiziert. Eine weitere Methode der

Blutdruckmessung stellt die kontinuierliche, nicht invasive Fingerphotoplethysmographie nach Penaz dar. Sie besitzt eine hohe zeitliche Auflösung, ist einfach und unkompliziert anzuwenden und bedarf keiner invasiven Technik. Durch lageabhängige Artefakte ist aber die Aussagekraft dieser Meßmethode stark eingeschränkt. Zum diagnostischen Verfahren bei arterieller Hypertonie gehört auch eine Spiegelung des Augenhintergrunds. Die hypertoniebedingten Veränderungen des Augenhintergrundes werden durch ein Einteilungsschema nach Keith, Wagner und Barker unterschieden (18). Das Elektrokardiogramm (EKG) in Ruhe kann Aufschluß über eine linksventrikuläre Hypertrophie, sowie die Folgen einer koronaren Herzerkrankung geben. Die Echokardiographie wird zur genaueren Quantifizierung der Myokarddicke bei einer Linksherzhypertrophie herangezogen, und außerdem lassen sich mit ihrer Hilfe systolische und diastolische Funktionsparameter bestimmen (18). Eine Dilatation der Ventrikel und Vorhöfe läßt sich bei fortgeschrittener arterieller Hypertonie auch mit Hilfe einer Röntgen-Thoraxaufnahme diagnostizieren (18). Für einen manifesten Hypertonus sprechen bei diesem bildgebenden Verfahren die Verlängerung und Sklerosierung der Aorta sowie eine Konturbetonung des linken Ventrikels. Durch die Sonographie lassen sich Veränderungen an den Nieren und den ableitenden Harnwegen erkennen. Die Urinuntersuchung auf Eiweiß, Glukose und Urinsedimente kann Hinweise auf sekundäre Hypertonieformen und zusätzliche Risikofaktoren geben. Bei der Blutuntersuchung sollte die Bestimmung insbesondere auf Hämoglobin, Serumkalium, Kalzium, Kreatinin, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Glukose und Harnsäure gerichtet werden (18,127).

Die Vielzahl der Untersuchungen und Meßmethoden sollte es dem Untersucher ermöglichen festzustellen, ob eine arterielle Hypertonie vorliegt. Falls dieses der Fall ist, sollte die Höhe des Blutdrucks und der Grad der Organbeteiligung bestimmt werden. Des weiteren sollte der Untersucher, durch die oben beschriebenen diagnostischen Verfahren, in der Lage sein, die Ursachen des Hypertonus zu eruieren und eine Differenzierung zwischen essentiellen oder sekundären Hypertonieformen zu treffen.



#### 1.2.4. Therapiemaßnahmen bei der arteriellen Hypertonie

Die Therapie bei Patienten mit arterieller Hypertonie sollte eine Blutdrucksenkung in den normotonen Bereich, nicht höher als 140/90 mmHg, zum Ziel haben. Am Anfang der Therapie stehen die Allgemeinmaßnahmen, wie Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten, Reduktion der Kalorien-, Kochsalz- und Alkoholzufuhr. Der Nikotinkonsum sollte völlig unterlassen werden, außerdem wird zu einem mäßigen körperlichen Training geraten, wobei Kraftübungen, isometrische Übungen und Hochleistungssport vermieden werden sollten (18,127). Durch diese allgemeinen Therapiemaßnahmen ist es bei einigen Patienten möglich, den Blutdruck durch nicht-pharmakologische Interventionen zu normalisieren, zusätzlich kann eine Erkrankungsmanifestation bei genetischer Disposition möglicherweise verzögert werden. Wird der Einsatz blutdrucksenkender Medikamente nötig, so kann dieser mit Hilfe der Allgemeinmaßnahmen gering gehalten werden. Eine weitere Therapiemöglichkeit besteht in der chirurgischen Intervention. Die operativen Maßnahmen beinhalten die Korrektur von Gefäßstenosen, wie z.B. Aortenisthmusstenose oder Stenosen der Nierengefäße bei renovaskulärer Hypertonie. Es werden ebenfalls Nephrektomien im Fall einer atrophischen Niere, Sympathektomien und die Entfernung einer Nebennierenhyperplasie vorgenommen. Die chirurgische Therapiemaßnahme stellt bei den sekundären Hypertonieformen häufig das Mittel der Wahl dar. Eine weitere, oftmals entscheidende Maßnahme nimmt die pharmakologische Therapie ein (18,127). Die antihypertensiven Medikamente lassen sich anhand ihres Wirkungsmechanismus in vier verschiedene Stoffklassen unterscheiden (7,42): dazu gehören die Diuretika (Schleifendiuretika und Thiazide), die Antisymphathikotonika (Alpha- und  $\beta$ -Blocker), die Vasodilatoren (Calcium-Antagonisten), und die Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer). Alle Medikamente sollten die Voraussetzung der 24-Stundenwirksamkeit bei einmaliger täglicher Einnahme erfüllen. Diese Langzeitwirkung ist einerseits sinnvoll für die Behandlung der nächtlichen Blutdruckanstiege bzw. die fehlende physiologische Druckabsenkung bei den

sogenannten "Non-Dipper" und andererseits zur Verbesserung der Patientencompliance. Bei der arteriellen Hypertonie unterscheidet man zwei Formen der medikamentösen Therapie :

Bei der initialen Therapie wird der Hypertoniker mit einem Medikament aus nur einer der vier Stoffklassen behandelt, also entweder mit einem Diuretikum, mit einem Antisymphotonikum, mit einem Calcium-Antagonisten oder mit einem ACE-Hemmer. Diese Monotherapie sollte mit relativ niedrigen Dosen begonnen werden, um bei mangelnder Wirkung eine eventuelle Dosissteigerung zu ermöglichen. Bleibt eine zufriedenstellende Wirkung trotzdem aus, oder kommt es zum Auftreten von nicht tolerierbaren Nebenwirkungen, so sollte ein Medikament aus einer anderen Stoffgruppe versucht werden. Tritt unter der Initialtherapie trotz der Dosiserhöhung und des Präparatewechsels nach 1-3 Monaten immer noch keine adäquate Blutdrucksenkung auf, so bleibt als weitere Möglichkeit die zweite Form der medikamentösen Maßnahmen, die Kombinationstherapie. Bei dieser Therapieform werden Medikamente aus zwei oder drei unterschiedlichen Substanzklassen miteinander kombiniert. Die Kombination der antihypertensiven Medikamente hat den Vorteil, daß sie eine geringe Einzeldosierung der unterschiedlichen Wirkstoffe erlaubt, da diese sich in ihrer Wirkung addieren bzw. potenzieren. Aus diesem Grund kann die Gefahr der dosisabhängigen Nebenwirkungen wesentlich verringert werden.

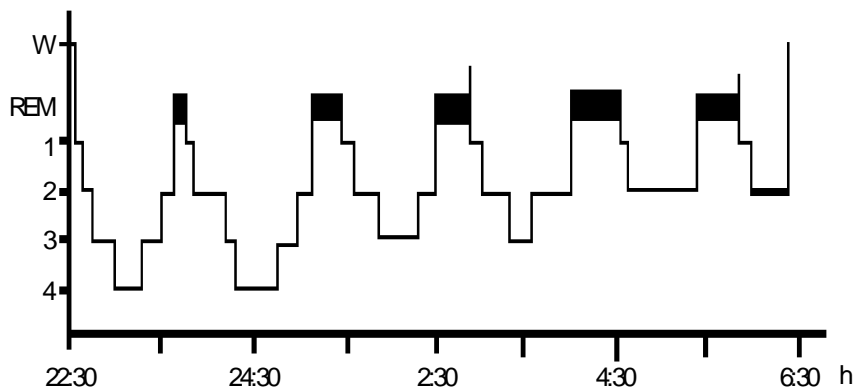
### **1.3. Physiologie des Schlafs**

Der Schlaf ist ein aktiver, in verschiedene Zyklen unterteilter Prozeß innerhalb der circadianen Tagesrhythmik. Er nimmt ungefähr ein Drittel unseres Lebens ein und dient der physischen und psychischen Regeneration (8,27,50). Der Schlaf wird mit Hilfe von elektrophysiologischen Messungen des Elektroenzephalogramms (EEG), des Elektrookulogramms (EOG) und des Elektromyogramms (EMG) in die unterschiedlichen Schlafstadien gegliedert. Den Anfang des Schlafs bilden die Leichtschlafstadien I und II, in denen man hauptsächlich Theta- und gelegentlich auch Alphawellen im EEG beobachten

kann. Im Leichtschlafstadium II treten im EEG zusätzlich Schlafspindeln und K-Komplexe auf. Dem Leichtschlaf folgen dann die Tiefschlafstadien III und IV, bei denen im EEG fast ausschließlich Deltawellen auftreten (8,27,50). Diese vier Schlafstadien werden als Non-Rapid-Eye-Movement- oder auch NREM-Schlaf zusammengefaßt, welcher sich durch fehlende Augenrollbewegungen und einen niedrigen Muskeltonus auszeichnet. Während des NREM-Schlafs kommt es zu einer gleichzeitigen Abnahme der sympathischen und parasympathischen Aktivität (8,27,50). Der NREM-Schlaf wird auch als orthodoxer Schlaf bezeichnet. Der Anteil des Leichtschlafs sollte 50-60% und der des Tiefschlafs 20-25% am Gesamtschlaf betragen (8,27,50). An den NREM-Schlaf schließt sich dann der sogenannte Rapid-Eye-Movement-, oder auch REM-Schlaf an. Im REM-Schlaf ist das EEG durch hohe kortikale Aktivität gekennzeichnet, die dem Wachzustand sehr ähnlich ist, und die sich durch das Auftreten von Thetawellen darstellt. Es werden außerdem schnelle konjugierte Augenrollbewegungen und eine nahezu paralysierte Skelettmuskulatur beobachtet. Die fast vollständige Aufhebung des Tonus der Skelettmuskulatur und die Hemmung von monosynaptischen Reflexen im REM-Schlaf wird durch eine postsynaptische Hyperpolarisation von Alpha- und Gamma-Motoneuronen und durch die Hemmung der Ia-Spindelafferenzen hervorgerufen (27,50,91). Im REM-Schlaf kann man einen weiteren Abfall des Sympathikotonus bei einem gleichzeitigen Anstieg des parasympathischen Tonus beobachten. Der REM-Schlaf wird auch als paradoxer Schlaf oder Traumschlaf bezeichnet. Die Dauer der einzelnen REM-Schlafphasen nimmt zum Ende des Schlafs zu und ihr Anteil am gesamten Schlaf macht ca. 20-25% aus (27,50,91). Der physiologische Schlaf ist durch kurzzeitige Weckreaktionen, sogenannte Arousal, gekennzeichnet. Diese Arousal gehen mit einer Frequenzsteigerung im EEG und einer deutlichen Aktivitätszunahme im EMG einher. Im Schlaf eines gesunden Menschen können bis zu 80 Arousal auftreten, ihre Länge beträgt ungefähr 2-5 Sekunden (27,50). Mit dem Auftreten einer Tagesschläfrigkeit ist erst dann zu rechnen, wenn die Anzahl der Arousal deutlich 100 pro Nacht überschreitet, oder die Länge der Arousal gravierend zunimmt (50). Unter physiologischen Bedingungen sollte im Verlauf einer Nacht ein 70-90 minütiger

Schlafzyklus, welcher den NREM- und REM-Schlaf beinhaltet, ungefähr 3-5 mal durchlaufen werden (3,50). Die durchschnittliche Gesamtschlafzeit beträgt 6-7 Stunden. Bei längerfristigen Unterschreitungen von 6 Stunden Gesamtschlaf konnte eine erhöhte Morbidität und eine 1,5fach gesteigerte Mortalität festgestellt werden (50). Der NREM- und der REM-Schlaf haben ganz spezifische Regenerationsfunktionen. Bei nicht ausreichendem Tiefschlaf ( $< 2$  Stunden innerhalb von 24 Stunden) kommt es am nächsten Tag zu körperlichen Funktionsstörungen. Eine Reduktion des REM-Schlafs bewirkt psychische Befindlichkeits- und Leistungsminderungen. Die Schlaflänge und der Tiefschlafanteil nehmen im Alter ab, während die Schlafunterbrechungen zunehmen.

Abbildung 1:



In dieser Abbildung wird ein physiologisches Schlafprofil dargestellt. Das Hypnogramm beschreibt eine 7-stündige Schlafzeit, die auf der Abszisse aufgetragen ist. Die Wachphasen(W) und die unterschiedlichen Schlafstadien, wie NREM 1-4 und REM, sind auf der Ordinate dargestellt (27).

#### 1.4. Schlafbezogene Atmungsstörungen

Bei den SBAS handelt es sich um ein Erkrankungsbild, welches aus einer pathologischen Wechselwirkung zwischen Schlaf, Atmung und dem Kreislaufsystem resultiert (27,50,97). Durch Untersuchungen wurde herausgefunden, daß bei etwa 2-3% der deutschen Bevölkerung Schlafbezogene Atmungsstörungen vorliegen (50). Männer sind ca. 7mal häufiger betroffen als Frauen, und das Prädilektionsalter bei Männern für Schlafbezogene Atmungsstörungen beträgt 40-65 Jahre (50). Man unterscheidet bei den Schlafbezogenen Atmungsstörungen diejenigen, welche durch eine Obstruktion der oberen Luftwege hervorgerufen werden von denen, deren Ursache nicht in einer Obstruktion der oberen Atemwege liegt. Es wurden folgende Unterteilungen der SBAS vorgenommen :

1. SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege
  - obstruktives Schnarchen
  - obstruktive Schlafapnoe
2. SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege
  - zentrale Schlafapnoe
  - primäre alveoläre Hypoventilation
  - sekundäre alveoläre Hypoventilation
  - asynchrone Atmung (124)

Das obstruktive Schnarchen ist durch eine inkomplette Verlegung der oberen Atemwege gekennzeichnet, die durch den erhöhten Atemwegswiderstand zu einer Reduktion des Atemflusses führt. Durch eine vermehrte Atemanstrengung versucht der Organismus, den verringerten Luftfluß zu kompensieren. Gelingt dieser Versuch nicht, so kommt es zu einer Hypoventilation mit einer daraus resultierenden Hypoxämie und Hyperkapnie. Bei der obstruktiven Schlafapnoe tritt ein vollständiger Atemstillstand auf Grund eines kompletten Verschlusses der oberen Atemwege auf. Von einer Apnoe spricht man bei einem Atemstillstand von mehr als 10 Sekunden Dauer. Durch diese, sich meist während einer Nacht wiederholenden Atemstillstände, kommt es ebenfalls zu

einer Abnahme der Sauerstoffsättigung im Blutkreislauf. Die zentrale Schlafapnoe ist charakterisiert durch den fehlenden Atemantrieb des ZNS mit Sistieren der Atmung. Die primäre alveoläre Hypoventilation hat ihre Ursache in einem Nachlassen des Atemantriebs während des Schlafs, woraus sich wieder eine Hypoxie und Hyperkapnie ergeben. Die sekundäre alveoläre Hypoventilation ist klinisch betrachtet der primären alveolären Hypoventilation sehr ähnlich. Bei der sekundären alveolären Hypoventilation kommt es allerdings im Rahmen einer kardiovaskulären, pulmonalen oder neurologischen Grunderkrankung zu einer nicht mehr kompensierbaren Hypoventilation im Schlaf. Die dadurch verursachte progrediente Hypoxämie und Hyperkapnie können dann sogar am Tage während des Wachzustandes auftreten. Die asynchrone Atmung ist definiert durch eine Koordinationsstörung zwischen pharyngealer und diaphragmaler Atemmuskulatur. Es handelt sich hierbei um ein sehr selten zu beobachtendes Krankheitsbild. Die klassischen Leitsymptome der obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen sind lautes, unregelmäßiges Schnarchen, gesteigerte Tagesmüdigkeit und ausgeprägte Einschlafneigung am Tage. Das erhöhte Risiko der Patienten mit SBAS an einem Myokardinfarkt oder an einem Schlaganfall zu erkranken, könnte einerseits in dem zur Zeit untersuchten Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Schlafbezogenen Atmungsstörungen, andererseits in den nächtlichen auftretenden Sympathikusaktivierungen begründet sein. Als ein weiterer möglicher Risikofaktor wären die durch die SBAS bedingten pathologischen Veränderungen der Blutgaswerte zu erwähnen.

#### **1.4.1. Obstruktive Schlafapnoe**

Die Obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist die am häufigsten vorkommende Form der Schlafbezogenen Atmungsstörungen (52). Die Schlafapnoe wird mit mindestens 5 Atemstillständen pro Stunde, deren Dauer mindestens 10 Sekunden beträgt, definiert (18,27,50). In den letzten Jahren hat die Bedeutung der obstruktiven Schlafapnoe in der internistischen Medizin stark zugenommen

(18,127). Durch die komplette Verlegung der oberen Luftwege bei der obstruktiven Schlafapnoe kommt es zu Atemstillständen während des Schlafs. Aus diesen nächtlichen Apnoen resultiert ein arterieller und pulmonaler Blutdruckanstieg, eine Hypoxämie, eine Hyperkapnie und aufgrund der dadurch bedingten Weckreaktionen (Arousal) eine Schlafragmentierung (18,27,120). Das klinische Erscheinungsbild der obstruktiven Schlafapnoe äußert sich bei den Patienten durch das folgende typische Symptomtrias :

- lautes unregelmäßiges Schnarchen
- durch den Bettpartner festgestellte Atemstillstände während des Schlafs
- die stark ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, bedingt durch die Schlafragmentierung.

Weitere Symptome können morgendliche Kopf- und Gliederschmerzen, Konzentrations- und Leistungsabfall, unruhiges Schlafen, depressive Verstimmungen, Nykturie, Nachtschweiß und Impotenz sein. Die arterielle Hypertonie, die Herzinsuffizienz, die nächtlichen bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen und die Adipositas stellen Begleiterkrankungen dar, deren direkte Beziehung zur obstruktiven Schlafapnoe als gesichert gilt (10,13,15,16,41,49,50,106). Patienten, die unter einer obstruktiven Schlafapnoe leiden, entwickeln nachgewiesenermaßen ein erhöhtes Risiko, an einem Herzinfarkt oder an einem Schlaganfall zu erkranken (56,57,71,72,98,99). Das Pickwick-Syndrom gilt als maximalste und extremste Variationsmöglichkeit der obstruktiven Schlafapnoe (50,124). Diese Erkrankung zeichnet sich durch massives Übergewicht, eine durch Fettmassen mechanisch bedingte alveoläre Hypoventilation mit respiratorischer Globalinsuffizienz, eine globale Herzinsuffizienz, Polyglobulie und einem imperativen Schlafbedürfnis aus (124).

### 1.4.2. Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe

Die OSA ist im wesentlichen durch die drei folgenden pathophysiologischen Vorgänge gekennzeichnet (27,50,124):

- oropharyngeale Obstruktion
- alveoläre Hypoventilation
- zentralnervöse Aktivierungsreaktion (Arousal).

Am Anfang der Pathogenese der OSA steht eine schlafbedingte Tonusabnahme der pharyngealen Muskulatur, wodurch es zunächst zu einer Verengung der oberen Atemwege kommt. Bei weiterer Abnahme des Muskeltonus wird ein sogenannter kritischer negativer intraluminaler Druck erreicht, bei dessen Unterschreitung ein Kollabieren der oropharyngealen Muskulatur zum vollständigen Verschluss der oberen Atemwege führt (50,97). Dieser Kollaps der Mund- und Rachenmuskulatur tritt insbesondere zu Inspirationsbeginn oder bereits schon endexpiratorisch auf. Das Diaphragma funktioniert weiter als sogenannte respiratorische Pumpe, unabhängig von der schlafbedingten Tonusabnahme, und versucht die Obstruktion durch gesteigerte Aktivität zu kompensieren, was aber lediglich zu frustranen Atmungsversuchen führt (27,50). Aufgrund der gesteigerten Aktivität der diaphragmalen Muskulatur entstehen intrathorakale Druckschwankungen mit Spitzenwerten bis zu minus 60cm Wassersäule, welche einen maßgeblichen pathogenen Effekt auf das kardiovaskuläre System ausüben (27,50). Es kann durch diese extremen intrathorakalen Drücke zu einer Steigerung des pulmonalen und arteriellen Blutdrucks kommen (49,55). Infolge der obstruktionsbedingten Apnoen tritt eine pathologische Veränderung der Blutgase auf, es kommt zu einem Abfall der O<sub>2</sub>-Sättigung und zu einem Anstieg des CO<sub>2</sub>-Gehalts im Blut (27,50). Aufgrund dieser pathologischen Blutgasabweichung wird die zentrale Aktivierung ausgelöst, das sogenannte Arousal, welches durch einen postapnoisch erhöhten Sympathikotonus begleitet wird (59,102,125). Diese Weckreaktion beendet die Apnoephase durch eine Tonussteigerung der pharyngealen Muskulatur und bewirkt so eine kurzfristige Durchgängigkeit der oberen Atemwege. Durch die anschließende



Hyperventilationsphase kommt es zur Normalisierung der Blutgaswerte. Während des Arousals entsteht eine kurze Hyperventilationsphase, verbunden mit lautem Schnarchen, in der auch die Blutdruckkurve ihr Maximum erreicht (50,102). Danach führt die sich wiederholende, schlafbedingte Atmungsstörung zum erneuten Auftreten einer Hypopnoe, bzw. einer Apnoe. Durchschnittlich sind die Apnoen und/oder Hypopnoen etwa 40-60 Sekunden lang, im REM-Schlaf konnten allerdings auch schon Atemstillstände von einer Länge bis zu 180 Sekunden beobachtet werden (50,124). Infolge dieser arousalbedingten Schlafragmentierung kommt es zu einer Störung, bzw. zu einer Aufhebung der physiologischen Schlafstruktur. Die Patienten erreichen nicht mehr die notwendigen Tiefschlafphasen (Stadium III und IV) und den nachfolgenden REM-Schlaf, wodurch sich die stark ausgeprägte Tagesschläfrigkeit erklären läßt (50,102,103). Als prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer obstruktiven Schlafapnoe gelten einerseits alle Einflüsse, die zu einer Koordinationsstörung der Muskulatur führen, wie z.B. Alkohol, Sedativa und Relaxantien. Andererseits begünstigen aber auch Malformationen der oberen Atemwege, wie z.B. Retrognathie, Makroglossie und Akromegalie das Auftreten einer OSA (50). Desweiteren erhöhen auch Verengungen des nasalen und pharyngealen Raums durch eine Steigerung des nasopharyngealen Widerstands das Risiko an einer obstruktiven Schlafapnoe zu erkranken (50).

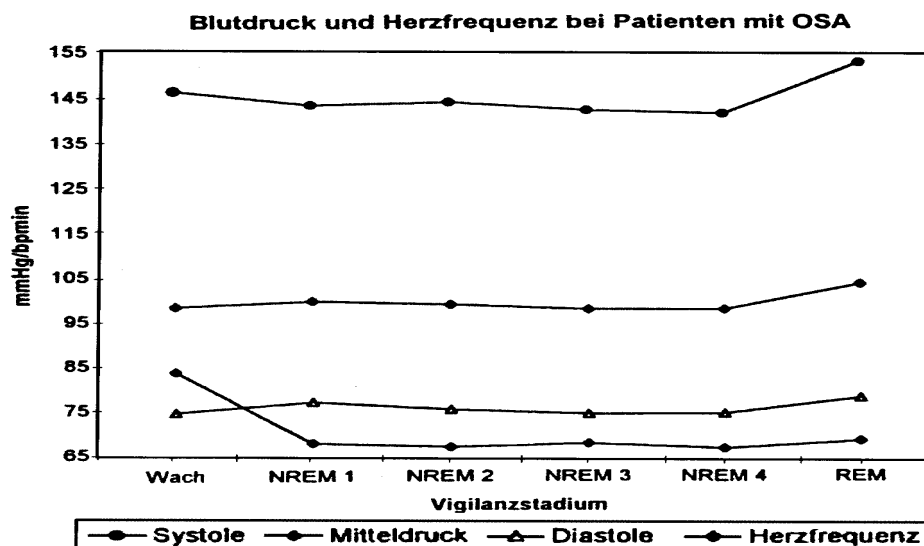
Die OSA wirkt sich nicht nur auf die Physiologie der Atmung, sondern auch auf die Hämodynamik des kardiovaskulären Systems aus (122). Es wird vermutet, daß es am rechten Herzen während einer Apnoe zu einem erhöhten venösen Rückstrom, zu einem gesteigerten rechtsventrikulären Schlagvolumen und zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks kommt (49,55,121). Dies führt zu einer Nachlaststeigerung am rechten Herzen und birgt die Möglichkeit zur Entstehung einer pulmonalen Hypertonie (111,112). Durch die extrem hohen negativen Drücke kann sich ein Kollaps der unteren Hohlvene einstellen, wodurch der venöse Rückstrom zum Herzen dann völlig abbrechen würde (49,50,55). Für das linke Herz wird angenommen, daß während der Apnoephase durch einen Septumshift eine Abnahme des linksventrikulären Schlagvolumens auftritt (49). Der enddiastolische Druck erhöht sich und es tritt

eine Erhöhung der Nachlast durch Vasokonstriktion auf. Die Herzfrequenz steigt im NREM-Schlaf an, um das verminderte linksventrikuläre Schlagvolumen zu kompensieren, dadurch verändert sich das Herzzeitvolumen nicht signifikant (49,126). Im REM-Schlaf sinkt die Herzfrequenz zum Ende der Apnoe und so nimmt auch das Herzzeitvolumen ab. Endapnoisch kann es sogar zu Bradykardien kommen (49,50). Während der Hyperventilationsphase, die der Apnoe folgt, steigt die Herzfrequenz wieder an. Es wurde weiter beobachtet, daß der Blutdruck im Verlauf einer Apnoe kontinuierlich ansteigt, um während der Hyperventilation im Rahmen des Arousal sein Maximum zu erreichen (50,102,106). Insbesondere im REM-Schlaf sind die stärksten Blutdruckschwankungen zu registrieren (50). Bei OSA-Patienten konnte außerdem eine gestörte bzw. eine verminderte Ansprechbarkeit der endothelgesteuerten Vasodilatation beobachtet werden (16,58). In epidemiologischen Untersuchungen wurde der direkte Zusammenhang zwischen Schlafbezogenen Atmungsstörungen, insbesondere der obstruktiven Schlafapnoe, und der arteriellen Hypertonie diskutiert (19,20,36,63,67,76,77,86,107,111). Bei etwa 50-80% der Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe wird eine arterielle Hypertonie diagnostiziert, und umgekehrt werden bei ca. 30% der Hypertoniker eine Schlafbezogene Atmungsstörung festgestellt (14,36,54,69,76,77,78,122,129,146). Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe nimmt der zerebrale Blutfluß während des Schlafs generell im Vergleich zu Normalpersonen ab (34,49,87). Zu Beginn einer Apnoe steigt der Blutfluß zwar an, dagegen kommt es aber in der postapnoischen Hyperventilationsphase zu einer Reduktion der Durchblutung bis zu 25% gegenüber Normalpersonen (34,49,87). Während des NREM-Schlafs beobachtet man einen verminderten Blutfluß, im Gegensatz zum REM-Schlaf, wo eine vermehrte zerebrale Perfusion registriert werden kann (34,49,99). Durch diese starken Perfusionsschwankungen kommt es zu einer extremen Belastung der zerebralen Gefäße, die Begünstigung eines zerebralen Infarkts im Rahmen einer OSA wird angenommen (99). Im Zusammenhang mit dem Erkrankungsbild der OSA wurden außerdem Veränderungen auf hormoneller Ebene festgestellt. Registriert wurden Abweichungen im Sekretionsverhalten

beim Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und beim antinatriuretischen Peptid (ANP). Das ANP ist bei OSA-Patienten erhöht, wohingegen der Reninspiegel vermindert ist (11,32,33,50).

Diese, im Rahmen einer OSA auftretenden Veränderungen führen einerseits zu Atmungsstörungen im Schlaf mit einem daraus resultierenden kardiorespiratorischen Erkrankungsrisiko, andererseits bewirken sie eine Störung des physiologischen Schlafablaufs mit Einschränkungen der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit am Tage.

Abbildung 2:



In diesem Diagramm werden die Werte des Blutdrucks und der Herzfrequenz im Wachzustand und während der unterschiedlichen Schlafstadien bei 60 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und Hypertonie dargestellt (45). Die Abszisse beschreibt den Vigilanzzustand, welcher den Wachzustand und die unterschiedlichen Schlafstadien, NREM 1-4 und REM, beinhaltet. Auf der Ordinate sind die Blutdruckwerte in mmHg und die Herzfrequenz in Schlag pro Minute (bpm) aufgetragen. Es werden vier verschiedene Kurven im Diagramm beschrieben, die sich durch verschiedene Symbole voneinander unterscheiden. Durch die Kurven wird der systolische, der mittlere und der diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz dargestellt (Reihenfolge von oben nach

unten). Die Abbildung verdeutlicht den fehlenden physiologischen Blutdruckabfall bei diesen Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe, das sogenannte „Non-Dipping“.

### **1.4.3. Epidemiologie der obstruktiven Schlafapnoe**

Die OSA zählt zu der am häufigsten auftretenden Schlafbezogenen Atmungsstörungen, sie ist mit einer Häufigkeit von 1-2% in der Gesamtbevölkerung anzutreffen (50). In der Altersgruppe von 20-70 Jahren konnte bei Männern eine Prävalenz von 5-10% und bei Frauen von 2-5% ermittelt werden (50,52,78,104,149). Der Zusammenhang zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und der arteriellen Hypertonie wurde erstmals 1972 durch Coccagna et al beschrieben (16,19). Untersuchungen haben mittlerweile ergeben, daß die obstruktive Schlafapnoe als eine der möglichen Ursachen einer arteriellen Hypertonie anzusehen ist (13,94). 1988 zeigte eine Studie von Bliwise et al, daß Patienten mit Atemstörungen, die Apnoen hervorrufen, eine um den Faktor 2,7 gesteigerte Mortalität aufweisen, im Gegensatz zu Patienten, die nicht unter Apnoen leiden (9). Das erhöhte Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe begründet sich weniger auf die Atmungsstörungen, als vielmehr auf die durch sie hervorgerufenen pathologischen Veränderungen des Herzkreislaufsystems (49). OSA-Patienten weisen eine gesteigerte Morbidität für kardiovaskuläre Erkrankungen auf, wie z.B. :

- arterielle Hypertonie
- pulmonale Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz
- linksventrikuläre Hypertrophie und Linksherzinsuffizienz
- koronare Herzerkrankung
- Herzrhythmusstörungen
- Schlaganfall (8,60,66,87).

#### 1.4.4. Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe

Das Ziel der diagnostischen Vorgehensweise besteht darin, die Art und den Schweregrad der Schlafbezogenen Atmungsstörungen möglichst früh zu erkennen, um dadurch das individuelle Risikoprofil bestimmen und die entsprechenden Therapiemaßnahmen einzuleiten zu können. Die ausführliche Anamnese steht auch hier am Anfang der Diagnostik. Häufig berichten die Patienten über stark ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, lautes Schnarchen und durch den Bettpartner beobachtete Atemstillstände während des Schlafs (50,124). Des weiteren ergibt die Anamnese oftmals Hinweise auf morgendliche Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, physische und psychische Leistungsminderung, nächtliche Atemnot (insbesondere bei der obstruktiven Schlafapnoe), Potenzstörungen, Nykturie und Nachtschweiß (18,50,127). Anschließend sollte eine ausgiebige körperliche Untersuchung erfolgen, bei der speziell die Schwerpunkte auf die Feststellung einer Adipositas, oropharyngealen Einengung, kraniofazialen Anomalie (wie z.B. Retrognathie und Mikrognathie) und eventuellen Behinderung der Nasenatmung gelegt werden. Des weiteren ist eine Lungenfunktionsprüfung, eine Röntgen-Thoraxaufnahme und eine Blutgasanalyse durchzuführen. Ein Langzeit-EKG, die Blutdruckmessung in Ruhe und bei Belastung und ein allgemeiner Laborstatus gehören ebenfalls zu den sinnvollen diagnostischen Maßnahmen bei einer obstruktiven Schlafapnoe. Für die spezielle Diagnostik zum Ausschluß einer Schlafbezogenen Atmungsstörung besteht die Anwendungsmöglichkeit eines diagnostischen Stufenkonzepts (50,108). Bei diesem Stufenkonzept kann der Patient einerseits ambulant, oder andererseits stationär während des nächtlichen Schlafs untersucht werden. Die ambulant einsetzbaren Meßmethoden erlauben aber lediglich den einfachen positiven Nachweis der obstruktiven Schlafapnoe (50). Zur weiteren Verifizierung des eventuell positiv erhobenen Befunds bedarf es der zweiten Stufe des Konzepts, dem stationären Meßverfahren. Während dieser polysomnographischen Untersuchung im Schlaflabor werden die folgenden Parameter registriert :

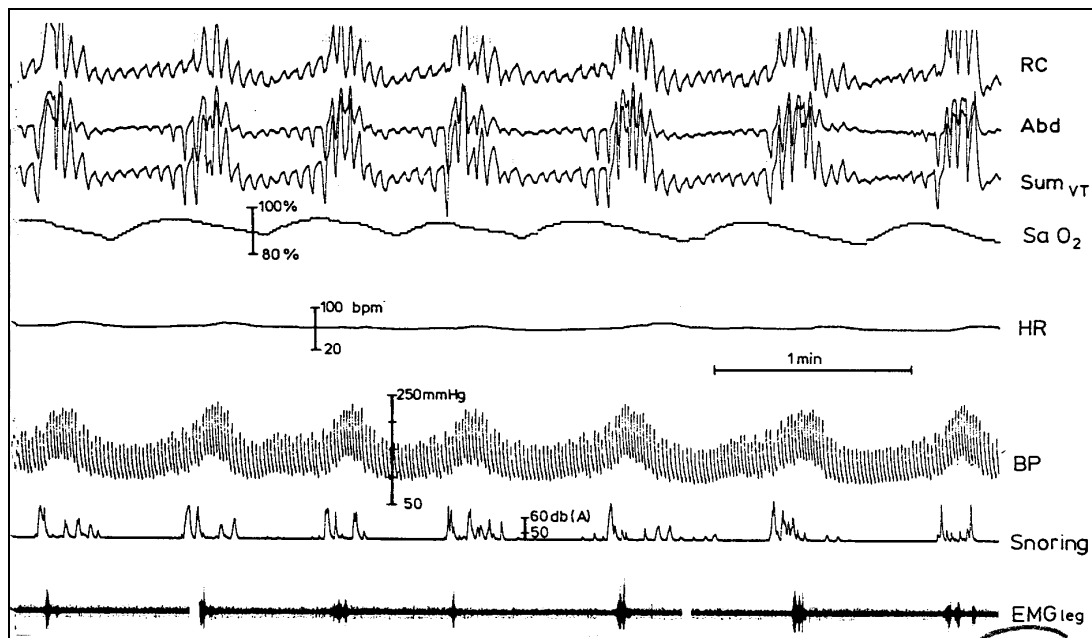
- oronasaler Atemfluß zur Apnoe- bzw. Hypopnoebestimmung

- thorakale und abdominale Atemtätigkeit, zur Erfassung von synchroner und asynchroner Atmung
- intrathorakale Druckschwankungen, zur Registrierung einer möglichen oropharyngealen Obstruktion
- arterielle Sauerstoffsättigung, zur Blutgaskontrolle
- Elektrokardiogramm (EKG), zur Feststellung von tachykarden und bradykarden Herzrhythmusstörungen
- Elektrookulogramm (EOG), zur Differenzierung zwischen Wach, NREM- und REM-Schlaf
- Elektromyogramm (EMG), zur Erfassung der zentralvenösen Aktivierungsreaktionen (Arousal)

Durch die Bestimmung dieser Parameter gelingt es, die Atmungseignisse auf Grund ihrer Anzahl und Dauer als Apnoe, Hypopnoe oder Schnarchen und anhand ihrer Art als obstruktiv, zentral oder gemischt zu definieren (100). Bei einer zentralen Apnoe beobachtet man z.B. ein Sistieren des nasalen Luftflusses und der Atemexkursionen (50,124), im Gegensatz dazu findet man bei der viel häufigeren obstruktiven Apnoe nur ein Sistieren des nasalen Luftstroms bei gleichzeitig verstärkter Atemexkursion (50,124). Die Einteilung anhand des Schweregrads der SBAS erfolgt mit Hilfe des sogenannten RDI. Der RDI (Respiratory Disturbance Index) setzt sich aus der Summe der Apnoen und Hypopnoen zusammen. Eine Apnoe ist definiert als ein Atemstillstand von mehr als 10 Sekunden Dauer, eine Hypopnoe definiert sich durch einen um 50% verminderter Luftfluß von mehr als 10 Sekunden Dauer (18,50,124,127). Eine weitere Beurteilungshilfe über die Ausprägung der SBAS stellt der Apnoe- bzw. Hypopnoe-Index dar, er beinhaltet die Anzahl der Apnoen bzw. Hypopnoen pro Stunde Schlaf (18,50,124,127).

Bei der Diagnosestellung der Schlafbezogenen Atmungsstörungen muß differentialdiagnostisch auch an Krankheitsbilder wie z.B. Narkolepsie, nächtlicher Myoklonus und idiopathische Hypersomnie als Ursache für eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit gedacht werden.

Abbildung 3:



Dieses Diagramm stellt die Veränderungen der verschiedenen gemessenen Parameter während des nächtlichen Schlafs bei dem Auftreten obstruktiver Hypopnoen im NREM-Schlaf dar (124).

RC = thorakale Atemexkursionen

Abd = abdominelle Atemexkursionen

Sum VT = Summe der thorakalen und abdominellen Atemexkursionen

Sa O<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung

HR = Herzfrequenz

BP = Blutdruck

Snoring = Schnarchgeräusche

EMG leg = Elektromyogramm des Beins

In dieser Abbildung wird deutlich, daß während einer Obstruktion der Atemwege die Atemexkursionen stärker werden, die Sauerstoffsättigung abfällt, der Blutdruck ansteigt, Schnarchgeräusche registriert werden und die Muskelaktivität zunimmt. Am Ende einer obstruktiven Atemstörung zeigt die Abbildung wieder eine Abnahme der Atemexkursionen, einen Anstieg der

Sauerstoffsättigung, eine Normalisierung des Blutdrucks, fehlende Schnarchgeräusche und eine Abnahme der Muskelaktivität.

#### **1.4.5. Therapie der obstruktiven Schlafapnoe**

Zu Beginn der therapeutischen Maßnahmen erfolgt eine Verhaltensberatung. Der Patient wird in diesem Gespräch über die Schlafhygiene mit der Einhaltung regelmäßiger Schlafgewohnheiten, über das Absetzen von kontraindizierten Medikamenten und über die Notwendigkeit einer Gewichtsreduktion aufgeklärt. Mit dem Patienten wird die positive Bedeutung der Alkoholkarenz im Zusammenhang mit der obstruktiven Schlafapnoe erörtert (48,50). Der Alkohol wirkt sich mittels zwei verschiedener Mechanismen negativ auf die nächtliche Atemregulation aus. Einerseits wird die Atemantwort auf eine Hypoxie oder Hyperkapnie reduziert, und andererseits kommt es zu einer Tonusverringern der oropharyngealen Muskulatur. Der Alkohol fördert also das Auftreten von Schnarchen bzw. Apnoen, und kann eine Steigerung der Apnoezahl und -dauer bei bereits vorhandenen Obstruktionen bewirken (48,50). Bei einer mäßig ausgeprägten obstruktiven Schlafapnoe kann die Therapiemaßnahme mit einer täglich einmaligen Gabe von 250-500mg des Medikaments Theophyllin am Abend vor dem Schlaf erfolgen. Bei etwa 50% der Patienten verbessern sich die subjektiven Beschwerden und es ist eine Verringerung der Apnoeaktivität unter Theophyllingabe zu beobachten (48,50). Durch den Einsatz des ACE-Hemmers Cilazapril ist es möglich, bei hypertonen OSA-Patienten nicht nur den Blutdruck zu senken, sondern auch den RDI zu reduzieren (48,50). Ein weiterer therapeutischer Ansatz besteht in den operativen Möglichkeiten. Unter die chirurgischen Therapieeingriffe fällt die Umstellungsosteotomie des Ober- und Unterkiefers (62,107). Die Tracheotomie ist die maximale, chirurgische Therapieform der OSA, welche nur angewendet wird, wenn alle anderen Therapiemaßnahmen nicht mehr greifen und der Patient akut vital bedroht ist (50,124). Die Therapie der Wahl bei einer obstruktiven Schlafapnoe besteht zum jetzigen Zeitpunkt in der nasalen Überdruckbeatmung (nasal Continuos



Positive Airway Pressure=nCPAP) (48,50,119,124,148). Bei dieser nCPAP-Therapie wird der Patient mittels einer Nasenmaske, welche über einen Schlauch mit einem Gebläse verbunden ist, kontinuierlich mit einem positiven Druck beatmet. Während des gesamten Atemzyklus, also in der In- und Expiration, herrscht ein positiver Atemwegsdruck, der ein Kollabieren der oropharyngealen Muskulatur bei schlafbedingter Tonusabnahme verhindert. Der Beatmungsdruck ist variabel, von 5-15cm Wassersäule, und läßt sich so individuell anpassen. Weitere Formen der nasalen Beatmungstherapie stellen die nasalen Bilevel Positive Airway Pressure (nBiPAP) und die nasale Intermittent Positive Pressure Ventilation (nIPPV) dar. Bei der nasalen BiPAP-Therapie werden pro Atemzyklus zwei getrennte Druckniveaus eingestellt, eines für die Inspiration (IPAP=Inspiratory Positive Airway Pressure) und eines für die Expiration (EPAP=Expiratory Positive Airway Pressure). Es besteht die Möglichkeit, daß der Patient durch seine Eigenatmung den Beatmungsrhythmus des Geräts triggert, im sogenannten S-Modus=Spotanmodus. Das Gerät ist ebenfalls in der Lage, dem Patienten Zeitintervalle für die Atmung vorzugeben, im sogenannten T-Modus=Time-Modus. Der Vorteil der nBiPAP-Therapie besteht darin, daß eine druckgesteuerte Beatmung vorgenommen werden kann. Die nasale IPPV-Therapie stellt eine volumenkontrollierte Beatmung dar (124).

Das Ziel aller genannten symptomatischen Therapiemaßnahmen ist eine möglichst große Annäherung an eine autonome und physiologische Regulation von Atmung und Kreislauf, um so die Befindlichkeitsstörungen bei Tag und die kardiovaskulären Risikofaktoren zu beseitigen.

## 1.5. Fragestellung

Der Zusammenhang zwischen Schlafbezogenen Atmungsstörungen und dem Krankheitsbild der arteriellen Hypertonie ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die Prävalenz der essentiellen Hypertonie beträgt bei OSA-Patienten 50-80%. Es konnte ebenfalls eine erhöhte Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Hypertonikern mit 30-40% festgestellt werden. Bei OSA-Patienten wurde eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität beobachtet. Es wird diskutiert, ob die OSA durch die Erhöhung des Blutdrucks langfristig die erhöhte Morbidität bedingt, oder ob andere Faktoren, wie z.B. Alter, Adipositas, genetische Einflüsse oder Alkohol für die Mortalität verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang ist es bedeutsam, inwieweit das Ausmaß der OSA einen Einfluß auf den Blutdruck und die Herzfrequenz ausübt, und gegebenenfalls ein linearer Zusammenhang im Sinne einer Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. In dieser Untersuchung werden die bei 115 Patienten mit OSA und arterieller Hypertonie konsekutiv gemessenen mittleren Blutdruck- und Herzfrequenzwerte während standardisierter Ruhe, sowie im NREM-Schlaf und im REM-Schlaf zum Ausprägungsgrad der obstruktiven Schlafapnoe in Beziehung gesetzt. Als Maßstab für die Ausprägungsstärke einer obstruktiven Schlafapnoe dient der RDI=Respiratory Disturbance Index, welcher sich aus der Summe aller Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf zusammensetzt. Die Daten der 115 konsekutiv untersuchten männlichen Patienten wurden polysomnographisch erfaßt und gespeichert. In dieser Dissertation werden die folgenden Fragestellungen behandelt :

1. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Herzfrequenz in Ruhe und dem Ausmaß der OSA ?
  
2. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Herzfrequenz im NREM- Schlaf und dem Ausmaß der OSA ?

3. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Herzfrequenz im REM- Schlaf und dem Ausmaß der OSA ?

## 2. Methode

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine post-hoc Analyse der erhobenen Studiendaten und daher um eine rein explorative Datenanalyse, die ein Patientenkollektiv von 115 Personen umfaßt. Das Signifikanzniveau wurde bei den im Rahmen dieser Patientenuntersuchung ermittelten Daten bei 5% definiert. Die 115 untersuchten Patienten wurden von niedergelassenen Allgemein- und Fachärzten oder Krankenhäusern zum Ausschluß einer Schlafbezogenen Atmungsstörung der Medizinischen Poliklinik des Universitätsklinikums Marburg in den Jahren 1991-1995 zugewiesen. Die Patienten nahmen an insgesamt drei Hypertoniestudien teil. Alle Studienprotokolle wurden vom Ethik-Komitee der Philipps-Universität Marburg geprüft und befürwortet. Alle 115 Patienten unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung nach vorherig erfolgter mündlicher und schriftlicher Aufklärung. Es wurde bei diesen Patienten eine ausführliche Anamnese und eine internistische Untersuchung durchgeführt. Nach den WHO-Kriterien wurde die Messung des Blutdrucks mittels der Riva-Rocci-Methode in Ruhe mindestens zweimalig an verschiedenen Untersuchungstagen vorgenommen. Desweiteren wurden bei den Patienten folgende diagnostische Maßnahmen durchgeführt :

- Elektrokardiogramm in Ruhe (Ruhe-EKG)
- Langzeitelektrokardiogramm über 24 Stunden (L-EKG)
- Lungenfunktionsprüfung
- Blutgasanalyse
- allgemeiner Laborstatus
- Schilddrüsendiagnostik
- HNO-Untersuchung, zur Beurteilung der nasalen und oropharyngealen Anatomie
- eventuell Sonographie und Nierenfunktionsdiagnostik, zum Ausschluß einer sekundären Hypertonieform

Im Vorfeld der stationären polysomnographischen Untersuchung im Schlaflabor wurde ein ambulant Screening mit Hilfe des Mesam IV-Gerätes durchgeführt.

Dieses Mesam IV-Meßgerät registriert folgende Parameter :

- Herzfrequenz mittels EKG
- Sauerstoffsättigung
- Schnarchgeräusche mittels eines Mikrophons
- Körperlage mittels eines Lagefühlers

Das Mesam IV-Gerät mißt die ganze Nacht hindurch und anhand des Ausdrucks am nächsten Morgen kann eine Beurteilung über folgende mögliche Ereignisse getroffen werden :

- Normoventilationen
- Schnarchen
- Hypopnoen
- Apnoen
- Abfälle der Sauerstoffsättigung
- Herzfrequenzanstiege

Um eine kontinuierliche Messung des Blutdrucks und der Herzfrequenz zu ermöglichen, wurde bei den Patienten die Arteria radialis katheterisiert. Im Rahmen der Untersuchung wurden die beiden Parameter unter folgenden Bedingungen beobachtet und aufgezeichnet :

- während einer Untersuchungsnacht im Schlaflabor (siehe 2.2.4.)
- in dem Zeitraum einer Ruhephase am Tag (siehe 2.3.)

Im Rahmen dieser Arbeitsgruppe sind bereits zwei andere Dissertationen aus den Daten dieser 115 Patienten verfasst worden. Die Dissertation von Dirk Lympius, Titel: "Kardiovaskuläre Reaktivität bei Ruhe und Belastung am Tage im Vergleich zum Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe", Marburg 2000 und die Dissertation von Frank Dittmer, Titel: „Kardiovaskuläre Reaktivität während der einzelnen Abschnitte obstruktiver Atmungsstörungen im NREM- und REM-Schlaf im Vergleich zur kardiovaskulären Reaktivität bei körperlicher Belastungssituation am Tage“, Marburg 1999. Die Arbeit von Herrn Lympius beschäftigt sich mit der Auswirkung der Apnoeaktivität auf kardiovaskuläre

Parameter bei ergometrischer und psychometrischer Belastung, sowie während körperlicher Ruhe. Die Arbeit von Herrn Dittmer beschäftigt sich mit der Feinanalyse von kardiovaskulären Parametern in Bezug auf die Apnoeaktivität bei körperlicher Belastung und im Schlaf bei 24 Patienten.

Aus der speziellen Fragestellung dieser Dissertation lässt sich die eigene Leistung ersehen. Außerdem wurden folgende weitere Eigenleistungen erbracht:

- Erlernen der nächtlichen Polysomnographie
- Erlernen des Analyseverfahrens der nächtlichen Atmung und der Schlafklassifikation
- Messung der Blutdruck und Herzfrequenzwerte im Schlaf
- Qualitätskontrolle der Daten aus dem Schlaf
- Datenverarbeitung durch das interaktive Computerprogramm Topas, Hilfestellung durch die „Study Nurse“ (E.Kryzcanek)
- Dateneingabe in die Datenbank „Excel“, doppelte Eingabe mit Herrn Lympius mit zusätzlichem Datenkontrollverfahren zur Qualitätskontrolle
- Datenanalyse eigener Daten unter Supervision des Statistikers (T.Ploch)
- Literaturrecherche
- Schreiben der Dissertation

## **2.1. Einschlusskriterien**

Es wurden nur männliche Patienten im Alter von 18-75 Jahren eingeschleust. Bei diesen Patienten müssen eine unbehandelte obstruktive Schlafapnoe und gleichzeitig eine essentielle arterielle Hypertonie vorliegen. Die obstruktive Schlafapnoe sollte gekennzeichnet sein durch einen RDI  $\geq 5$ . Die Diagnose einer essentiellen Hypertonie wurde laut WHO-Kriterien gestellt, wenn ein diastolische Blutdruck von  $\geq 95\text{mmHg}$  und/oder ein systolische Blutdruck  $\geq 160\text{mmHg}$  in der Gelegenheitsblutdruckmessung registriert wurde. Patienten mit einer medikamentös behandelten arteriellen Hypertonie wurden zuvor einer

14-tägigen „Wash-out-Periode“ unterzogen, bevor der Blutdruck erneut gemessen wurde.

### **2.1.1. Ausschlußkriterien**

Folgende Umstände bzw. Erkrankungen bei den Patienten führten zum Ausschluß von dieser Untersuchung :

- Angina pectoris
- Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen
- sekundäre Hypertonieformen
- Patienten mit medikamentös therapierter Hypertonie
- maligne, komplikationsreiche Hypertonieformen
- manifeste, pulmonale Hypertonie
- manifestes Pickwick-Syndrom
- klinisch signifikante Erkrankungen an Lunge, Niere, Leber, ZNS und dem endokrinen System
- Drogen- und Alkoholabusus
- respiratorische Partial- bzw. Globalinsuffizienz

## **2.2. Polysomnographische Messung**

Zur polysomnographischen Untersuchung verbleiben die Patienten an zwei aufeinanderfolgenden Nächten im Schlaflabor, wobei die erste Nacht als Adaptationsnacht dient und die zweite Nacht die Meß- und Auswertenacht darstellt. Nachdem sich die Patienten ca. 2-3 Stunden vor Schlafbeginn im Schlaflabor eingefunden haben, werden die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Messungen vorbereitet und durchgeführt.

### **2.2.1. Messung von Blutdruck und Herzfrequenz**

Die kontinuierliche Messung des Blutdrucks wird durch die invasive Methode der Katheterisierung der Arteria radialis ermöglicht. Der Mikrokatheter (Mikrokath 120mm), welcher nach Punktion der Arterie eingeführt wird, ist über eine Verbindung an das Membranometer (Statham) gekoppelt. Das Verbindungsstück zwischen dem Katheter und dem Membranometer ist mit einer Lösung aus NaCl und einem Heparinzusatz gefüllt, durch welche der Katheter kontinuierlich gespült wird. In dem Membranometer selbst befindet sich eine zarte, elastische Membran, die den Druck innerhalb der Arteria radialis mißt und in ein druckproportionales elektrisches Signal übersetzt und so als Druckwandler funktioniert. Dieses Meßsystem wird an den Hellige-Meßturm angeschlossen, welcher als Analog-Verstärker die Verbindung zum Computer (Topas-Programm) herstellt (140). Der Patient befindet sich während der 36-stündigen Lage des Meßkatheters unter ständiger stationärer Beobachtung. Die Herzfrequenz wird kontinuierlich mit Hilfe eines Langzeit- Elektrokardiogramms registriert. Die Kasette des Langzeit-EKG-Rekorders wird nach 24 Stunden in einen Computer eingelesen und anschließend zur Auswertung und zur Beurteilung ausgedruckt. Während der ganzen Nacht werden zusätzlich noch ein direktes EKG über die standardisierte Extremitätenableitung nach Goldberg und ein EKG des Mesam IV-Meßgeräts abgeleitet.

### **2.2.2. Respiratorische Messung**

Die Registrierung der Atmung erfolgt mit Hilfe eines Nasenthermistors (Nasenfühler), der den Luftfluß registriert. Des weiteren werden dem Patienten zwei Atemgurte angelegt, ein Thorax- und ein Abdomengurt, welche die Atemexkursionen erfassen. Dieses Verfahren wird als Induktionsplethysmographie bezeichnet. Zusätzlich erlaubt das Anlegen eines Larynxmikrophons die Ermittlung von Schnarchgeräuschen. Über die



Pulsoxymetrie werden die Sauerstoffsättigung und die Herzfrequenz kontinuierlich erfaßt.

### **2.2.3. Schlaf- Messung**

Die Erfassung des Schlafs erfolgt anhand der Ableitevorschrift nach Rechtschaffen und Kales durch jeweils zwei Elektroenzephalogramme (EEG), Elektrookulogramme (EOG) und Elektromyogramme (EMG). Bei dem Elektroenzephalogramm (EEG) werden entweder Gold- oder Silberchloridelektroden verwendet. C3 wird gegen A2 und Cz gegen Oz abgeleitet. Die Zeitkonstante beträgt 0,3 Sekunden, der Filter liegt bei 70 Hertz und die Verstärkung beträgt 5 Mikro-Volt/mm. Die Elektroden des Elektrookulogramms (EOG) werden etwa 0,5 cm ober- und unterhalb des Epikantus lateralis angebracht und gegen A1 abgeleitet. Die Zeitkonstante beträgt hier 0,3 Sekunden oder größer, der Filter liegt bei 30 Hertz und die Verstärkung beträgt 5 Mikro-Volt/mm. Bei den beiden Elektromyogrammen (EMG) werden jeweils zwei Elektroden submental, für das sogenannte EMG-Kinn und zwei Elektroden am Musculus tibialis anterior, für das EMG-Bein angebracht. Die Zeitkonstante umfaßt hier 0,1 Sekunden oder kleiner, der Filter liegt bei 100 Hertz oder mehr und die Verstärkung beträgt mehr als 2 Mikro-Volt/mm.

### **2.2.4. Untersuchungsprotokoll der Nacht**

Die Messung der vorher beschriebenen Parameter richtet sich in der Meß- und Auswertenacht nach einem exakt vorgeschriebenen Protokoll. Nach diesem Protokoll beginnt die Messung und Aufzeichnung der Daten um 22.00 Uhr und endet um 6.30 Uhr. Eine Eichung des Larynxmikrophons, des Elektroenzephalogramms (EEG), des Elektrookulogramms (EOG), des Elektromyogramms (EMG) und der Sauerstoffsättigung erfolgen jeweils zu

Beginn und am Ende der Messung, wobei die Eichung der Sauerstoffsättigung in der Nacht mehrmals wiederholt wird. Bei dem arteriellen Katheter wird eine Eichung mittels eines Null-Abgleichs zum Atmosphärendruck ebenfalls am Anfang und am Ende der Registriernacht durchgeführt. Der Patient befindet sich in dem Zeitraum zwischen 22.00 Uhr bis 22.30 Uhr und zwischen 6.00 Uhr und 6.30 Uhr in einem beabsichtigten Wachzustand, bei eingeschaltetem Licht im Schlafraum, um einerseits eine entspannte Ruhephase zu erzeugen, und andererseits die Reaktionen des Blutdrucks am Abend während des Überganges vom Wachzustand in die Schlafphase und am Morgen den Übertritt vom Schlaf wieder in den Wachzustand beobachten und registrieren zu können. Die kompletten Daten der zu messenden Parameter werden einerseits mittels eines Papierausschriebs registriert und ausgewertet und parallel dazu auf einem Computer mit Hilfe des Topas-Programms aufgezeichnet und gespeichert.

### **2.3. Patientenuntersuchung am Tag unter Ruhebedingungen**

Die Ruhephase, die in dieser Arbeit im Vergleich zu den NREM- und REM-Schlafphasen betrachtet werden soll, bezieht sich auf einen 20-minütigen Zeitraum. Der Patient wird in eine liegende Position gebracht und die Messung der kardiovaskulären Parameter, wie Blutdruck und EKG, vorbereitet. Der arterielle Katheter wird an das Meßgerät angeschlossen und anschließend das Elektrokardiogramm mittels der Standardextremitätenableitung nach Goldberger abgeleitet. Die Messung wird gestartet und der Katheter wird mit dem Null-Abgleich gegen den Atmosphärendruck geeicht. Die Daten der Herzfrequenz und des Blutdrucks werden mit Hilfe des Topas-Computerprogramms aufgezeichnet und gespeichert. Die Ruhephase beginnt mit dem Start der Messung und mit der Eichung des arteriellen Katheters. Während dieser 20-minütigen Ruhephase befindet sich der Patient in einer liegenden, entspannten Position im Wachzustand. Bei eingeschaltetem Licht und unter ständiger Kontrolle wird darauf geachtet, daß der Patient nicht

einschläft, während der Ruhephase nicht redet und sich nach Möglichkeit wenig bewegt. Nur so kann man gewährleisten, daß die erhobenen Blutdruck- und Herzfrequenzwerte auch wirklich dem entspannten Wachzustand entsprechen, und nicht dem Schlaf oder der Belastung, wie z.B. beim Reden oder bei Bewegung.

Die während dieser Ruhephase erhobenen Daten dienen auch in der Dissertation von Herrn Lympius als Ruheausgangswerte für die 115 untersuchten Patienten (siehe Diss. Lympius).

## **2.4. Auswertung der Atmung**

Die Auswertung des Atmungsausschriebs erlaubt eine Zuordnung, um welche Art der Atmungsstörung es sich handelt und wie stark deren Ausprägung ist. Der während der Nacht simultan aufgezeichnete Papierausschrieb läuft mit einer Geschwindigkeit von 1 mm/Sekunde und zeichnet die mittels der Induktionsplethysmographie gemessenen respiratorischen Parameter kontinuierlich die ganze Nacht hindurch auf. Zu den registrierten Atmungsparametern gehören :

- die Atemexkursionen, gemessen durch die Atemgurte von Thorax und Abdomen
- die Messung des Luftflusses mittels eines Nasenfühlers (Thermistor)
- die permanente Kontrolle der Sauerstoffsättigung mit Hilfe eines Pulsoximeters
- und die Aufzeichnung von Schnarchgeräuschen durch ein Larynxmikrophon

Die Auswertung des Atmungsausschriebs erfolgt visuell anhand internationaler Richtlinien (52). Laut dieser Richtlinien kommt es zur folgenden Klassifikation der Atmung: wenn sich die Amplitude der Atemkurve um mindestens 75% verringert, dann spricht man von einer Apnoe. Um eine Hypopnoe handelt es sich, wenn eine Abnahme der Atemkurven von mindestens 50% und eine gleichzeitige Reduktion der Sauerstoffsättigung um mindestens 4% beobachtet

werden. Die Anzahl der Apnoen bzw. Hypopnoen pro Stunde Schlaf bestimmen den sogenannten Apnoe- bzw. Hypopnoe-Index (AI und HI). Aus der Summe von Apnoe- und Hypopnoe-Index setzt sich der Respiratory Disturbance Index (RDI) zusammen. Der RDI beinhaltet die Anzahl aller Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf.

#### **2.4.1. Analyse des Schlafs**

Die Auswertung des Schlafs wird visuell durchgeführt. Die unterschiedlichen Schlafstadien werden mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG), des Elektrookulogramms (EOG) und des Elektromyogramms (EMG) in 30-Sekunden-Fenstern nach der Klassifikation von Rechtschaffen und Kales eingeteilt (116). Durch die Signale der Schlafparameter werden anhand von Alpha-, Delta-, und Beta-Frequenzen und der Muster von Schlafspindeln, K-Komplexen, Vertexwellen, Augenrollbewegungen und Muskeltonus zwischen dem Wachzustand, den vier NREM-Stadien und dem REM-Schlaf unterschieden. Mit Hilfe der aus den Schlafsignalen erstellten Untersuchungsergebnissen, wurden folgende Parameter berechnet :

- totale Schlafzeit in Minuten=TST
- Anteil des NREM-Schlafs an der totalen Schlafzeit  
in Prozent= $\text{NREM}/\text{TST}$
- Anteil des REM-Schlafs an der totalen Schlafzeit in Prozent= $\text{REM}/\text{TST}$
- Anteil der einzelnen Schlafstadien an der totalen Schlafzeit  
in Prozent= $\text{Stadien}/\text{TST}$ .

#### **2.4.2. Auswertung des Blutdrucks und der Herzfrequenz**

Der Parameter, auf den das Hauptziel der invasiven und kontinuierlichen Blutdruckmessung gerichtet ist, ist der arterielle Mitteldruck. Obwohl der systolische und der diastolische Blutdruck, sowie die Herzfrequenz bei der

Auswertung ebenfalls berücksichtigt werden, liegt das Hauptaugenmerk auf den Veränderungen des mittleren Blutdrucks, da dieser die gefäßarterielle Belastung am zuverlässigsten widerspiegelt. Bei der invasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung mittels eines Katheters, erfolgt eine Schlag zu Schlag-Analyse. Das heißt, pro Sekunde wird jeweils ein Wert für den systolischen Druck, für den diastolischen Druck und für die Herzfrequenz gespeichert. Die aufgenommenen Daten werden mittels eines interaktiven Computerprogramms mit einer Frequenz von 100Hz abgelesen und anschließend digitalisiert. Der Mittelwert wird nicht durch das arithmetische Mittel aus Systole und Diastole bestimmt, sondern er wird unter Zuhilfenahme jedes einzelnen Werts (100 pro Sekunde) der gesamten Blutdruckkurve errechnet. Im Rahmen der Auswertung wurde eine Datenreduktion vorgenommen, so daß für jeden Patienten jeweils ein Wert für die Ruhephase, für den NREM- und für den REM-Schlaf verwendet wurde.

## **2.5. Statistik**

Der mittlere Blutdruck, welcher invasiv gemessen wurde, ist das Hauptzielkriterium dieser Untersuchung. Der systolische und diastolische Blutdruck und die Herzfrequenz stellen Nebenzielparameter dar, die in die Auswertung mit einbezogen werden. Vermutet wird ein signifikanter Anstieg der kardiovaskulären Parameter, wie systolischer, mittlerer, diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz, im NREM- und REM-Schlaf im Vergleich zu den Ruhewerten dieser Parameter in Abhängigkeit des Ausprägungsgrads der obstruktiven Schlafapnoe (RDI-Höhe). Des weiteren wird angenommen, dass der Ruheblutdruck mit ansteigendem RDI ebenfalls höhere Ausgangswerte aufweist. Zur Ermittlung von Zusammenhängen zwischen zwei Variablen wurde der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient berechnet und auf Signifikanz überprüft, wobei das Signifikanzniveau bei 5% definiert wurde. Mit Hilfe des Computerprogramms Statistiksoftware Statgraphics Plus des Manugistics Inc wurde die statistische Auswertung vorgenommen.

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine post-hoc Analyse der erhobenen Daten im Rahmen einer nicht-konfirmatorischen Statistik mit einem rein explorativen Charakter.

### 3. Ergebnisse

Alle die in diesem Kapitel dargestellten Daten beziehen sich auf die 115 männlichen, hypertensiven OSA-Patienten, die für diese Untersuchung ausgewählt wurden (siehe Text 2.1. und 2.1.1.). Die dabei erhobenen Werte des Patientenkollektivs dienen als Datenausgangsmaterial der gemeinsamen Arbeitsgruppe (siehe Diss. Lympius).

#### 3.1. Anthropometrische Daten

Die anthropometrischen Angaben dieser Tabelle geben die Daten der 115 männlichen OSA-Patienten mit arterieller Hypertonie in Mittelwert und Standardabweichung wieder.

Tabelle 1: Anthropometrie

	Alter	Größe	Gewicht	BMI
Mittelwert	50	176	100	32,4
Standardab- Weichung	7,5	5,9	20,8	5,9

Alter = in Jahren

Größe = in Zentimetern (cm)

Gewicht = in Kilogramm (kg)

BMI = Body-Mass-Index ( $\text{kg/m}^2$ )

### 3.2. Lungenfunktionsdaten und Blutgaswerte

Die folgende Tabelle beinhaltet den HI, den AI, den RDI, und die Blutgaswerte der 115 untersuchten Patienten (Mittelwert und Standardabweichung).

Tabelle 2: Lungenfunktion und Blutgase

Patienten n= 115	Mittelwert	Standardabweichung
AI	36,1	26,1
HI	9,4	9,5
RDI	45,6	26,5
PO <sub>2</sub> (mmHg)	76,1	9,1
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	39,7	3,6
O <sub>2</sub> -Sätt./Wach	94,93	1,9
O <sub>2</sub> -Sätt./Schlaf	89,97	5,1

n	= Patientenzahl
AI	= Apnoeindex
HI	= Hypopnoeindex
RDI	= Respiratory Disturbance Index
PO <sub>2</sub>	= Sauerstoffpartialdruck in mmHg
PCO <sub>2</sub>	= Kohlendioxidpartialdruck in mmHg
O <sub>2</sub> -Sätt./Wach	=Sauerstoffsättigung im Wachzustand
O <sub>2</sub> -Sätt./Schlaf	=Sauerstoffsättigung im Schlaf



### 3.3. Gesamte Schlafzeit und Anteil der einzelnen Schlafstadien und Wachphasen am Gesamtschlaf

Diese Tabelle beschreibt die mittlere totale Schlafzeit sowie den Anteil der verschiedenen Vigilanzzustände, wie REM, NREM 1-4, die gesamte Wachzeit und die Wachzeit während der Schlafphase (Mittelwert und Standardabweichung (s)). Die Tiefschlafstadien NREM 3 und 4 wurden zusammengefaßt.

Tabelle 3: Schlafzeiten und Vigilanzstadien

	Mittelwert in min	s	Mittelwert in %	s
TST	374,00	50,3		
REM	73,4	25,6	19,4	5,8
NREM 1	44,7	25,8	12,2	7,6
NREM 2	219,2	52,3	58,6	11,5
NREM 3/4	36,7	32,1	9,8	8,5
Wach gesamt	79,6	48,8		
Wach bei Schlaf	52,2	38,9		

s = Standardabweichung

min = in Minuten

% = in Prozent

TST = Total-Sleep-Time (totale Schlafzeit)

REM = Rapid Eye Movement-Schlaf

NREM 1-4 = Non Rapid Eye Movement-Schlaf

Wach gesamt = Wachphase nach dem Löschen des Lichts

Wach bei Schlaf = Wachphase zwischen dem Zeitpunkt des Einschlafens und des Weckens

### 3.4. Blutdruckdaten der ambulanten Messung und Herzfrequenzwerte im Wachzustand und im Schlaf

Folgende Tabelle zeigt die nach WHO-Kriterien ambulant gemessene systolische und diastolische Blutdruckwerte in mmHg mittels der Methode nach Riva Rocci, und Herzfrequenzwerte in  $\text{min}^{-1}$ , gemessen mit Hilfe eines EKG, im Wachzustand und im Schlaf werden in der folgenden Tabelle angegeben (Mittelwert und Standardabweichung).

Tabelle 4: Ambulante Blutdruckdaten

	Mittelwert	Standardabweichung
Systole	156,2	18,1
Diastole	99,8	12,0
HF/ Wach	82,3	9,3
HF/ Schlaf	65,7	8,1

Systole = systolischer Blutdruck in mmHg

Diastole = diastolischer Blutdruck in mmHg

HF/Wach = Herzfrequenz während des Wachzustands in  $\text{min}^{-1}$

HF/Schlaf = Herzfrequenz im Schlaf in  $\text{min}^{-1}$

### 3.5. Invasiv gemessene Blutdruck- und Herzfrequenzwerte in Ruhe, NREM- und REM- Schlaf

Diese Tabelle stellt die Werte des systolischen, des diastolischen Blutdrucks, des Mitteldrucks in mmHg und der Herzfrequenz in  $\text{min}^{-1}$  während der Ruhephase, des NREM- und REM-Schlafs in Mittelwert und Standardabweichung dar.

Tabelle 5: Blutdruck und Herzfrequenz

	Ruhe	NREM	REM
Systole Mw	147,3	138,9	147,3
S	16,5	19,6	21,9
Diastole Mw	76,1	72,8	75,5
S	9,9	10,7	10,9
Mitteldruck Mw	101,1	96,8	101,6
S	12,1	13,3	14,1
Herzfrequenz Mw	76,8	65,8	66,6
S	9,9	8,5	8,5

Ruhe = Entspannte Ruhephase (siehe Text. 2.3.)

NREM = Non Rapid Eye Movement-Schlaf

REM = Rapid Eye Movement-Schlaf

Mw = Mittelwert des voranstehenden Blutdrucks in mmHg, oder der voranstehenden Herzfrequenz in  $\text{min}^{-1}$

S = Standardabweichung

### 3.6. Beziehung der Blutdruck- und Herzfrequenzdaten in Ruhe, NREM- und REM-Schlaf, Differenz REM-Schlaf/Ruhe und Differenz NREM-Schlaf/Ruhe zum RDI

Die folgenden vier Tabellen (Tabelle 6-9) beinhalten die Korrelation ( $r$ ) zwischen Hämodynamik (Blutdruck und Herzfrequenz) und dem Ausmaß der OSA (RDI). Es wurde der systolische und diastolische Blutdruck, der arterielle Mitteldruck sowie die Herzfrequenz während der Ruhephase, im NREM- und REM-Schlaf zum Ausprägungsgrad der obstruktiven Schlafapnoe, dem RDI, in Beziehung gesetzt. Zusätzlich wurden die Differenzen zwischen den Werten des REM-Schlafs und der Ruhephase und denen des NREM-Schlafs und der Ruhephase errechnet und mit dem RDI korreliert. Angegeben ist der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient und die Irrtumswahrscheinlichkeit.

Tabelle 6: Beziehung des systolischen Blutdrucks zum RDI

	Systole	
	Korrelation ( $r$ )	Signifikanz ( $p$ )
Ruhe	-0,044	0,64
NREM	0,087	0,35
REM	<b>0,18</b>	<b>0,05</b>
D.REM/Ruhe	<b>0,24</b>	<b>0,01</b>
D.NREM/Ruhe	0,15	0,1

Eine signifikante Korrelation besteht zwischen dem systolischen Blutdruck und dem RDI im REM-Schlaf und bei der Differenz zwischen den systolischen Blutdruckwerten im REM-Schlaf und während der Ruhephase.

## Legende für Tabelle 6 - 9:

r	= Korrelationskoeffizient
p	= Signifikanz
Ruhe	= entspannte Ruhephase (siehe Text: 2.3.)
NREM	= Non Rapid Eye Movement-Schlaf
REM	= Rapid Eye Movement-Schlaf
D.REM/Ruhe	= Differenz zwischen den Blutdruck-, bzw. Herzfrequenzwerten im REM-Schlaf und in der Ruhephase
D.NREM/Ruhe	= Differenz zwischen den Blutdruck-, bzw. Herzfrequenzwerten im NREM-Schlaf und in der Ruhephase

Tabelle 7: Beziehung des Mitteldrucks zum RDI

	Mitteldruck	
	Korrelation (r)	Signifikanz (p)
Ruhe	0,006	0,95
NREM	0,054	0,56
REM	0,13	0,17
D.REM/Ruhe	0,137	0,14
D.NREM/Ruhe	0,056	0,55

Der Mitteldruck zeigt während der Ruhephase, im NREM- oder REM-Schlaf sowie bei den Differenzwerten keine signifikante Korrelation zum RDI.

Tabelle 8: Beziehung des diastolischen Blutdrucks zum RDI

	Diastole	
	Korrelation (r)	Signifikanz (p)
Ruhe	0,086	0,36
NREM	0,07	0,47
REM	0,103	0,27
D.REM/Ruhe	0,028	0,77
D.NREM/Ruhe	-0,013	0,89

Der diastolische Blutdruck zeigt keine signifikante Korrelation zum RDI während der Ruhephase, im NREM-oder REM-Schlaf sowie bei den Differenzwerten.

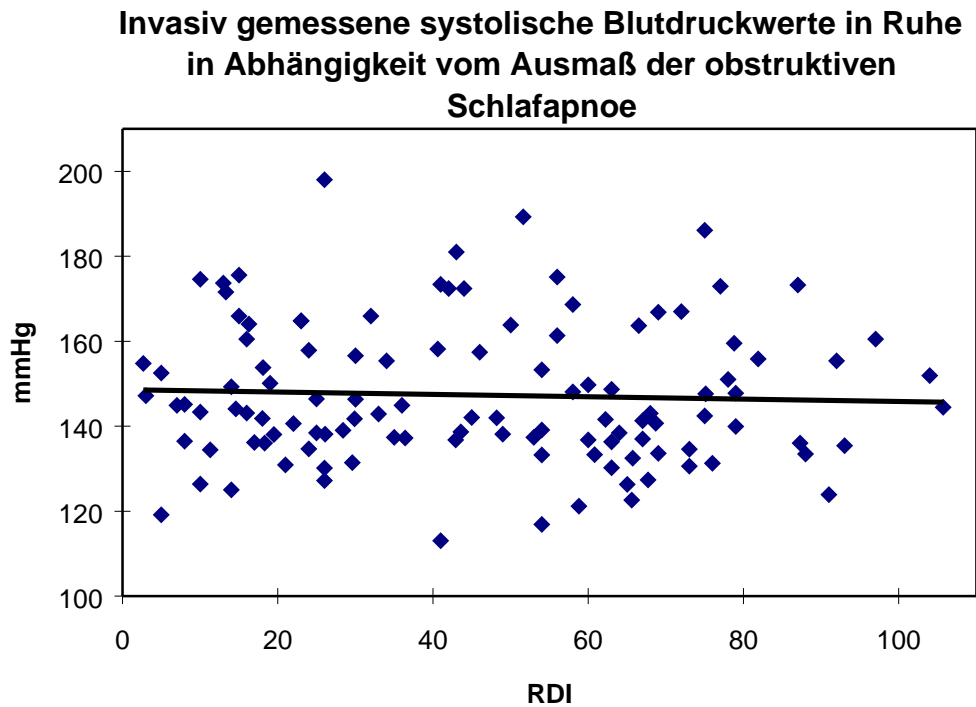
Tabelle 9: Beziehung der Herzfrequenz zum RDI

	Herzfrequenz	
	Korrelation (r)	Signifikanz (p)
Ruhe	<b>0,3</b>	<b>0,0009</b>
NREM	<b>0,27</b>	<b>0,003</b>
REM	<b>0,25</b>	<b>0,007</b>
D.REM/Ruhe	-0,12	0,199
D.NREM/Ruhe	-0,093	0,32

Die Herzfrequenz zeigt sowohl während der Ruhephase, als auch im NREM- und REM-Schlaf eine signifikante Korrelation zum RDI.

### 3.7. Graphische Darstellung der Beziehung des systolischen Blutdrucks zum RDI (Diag. 1-3)

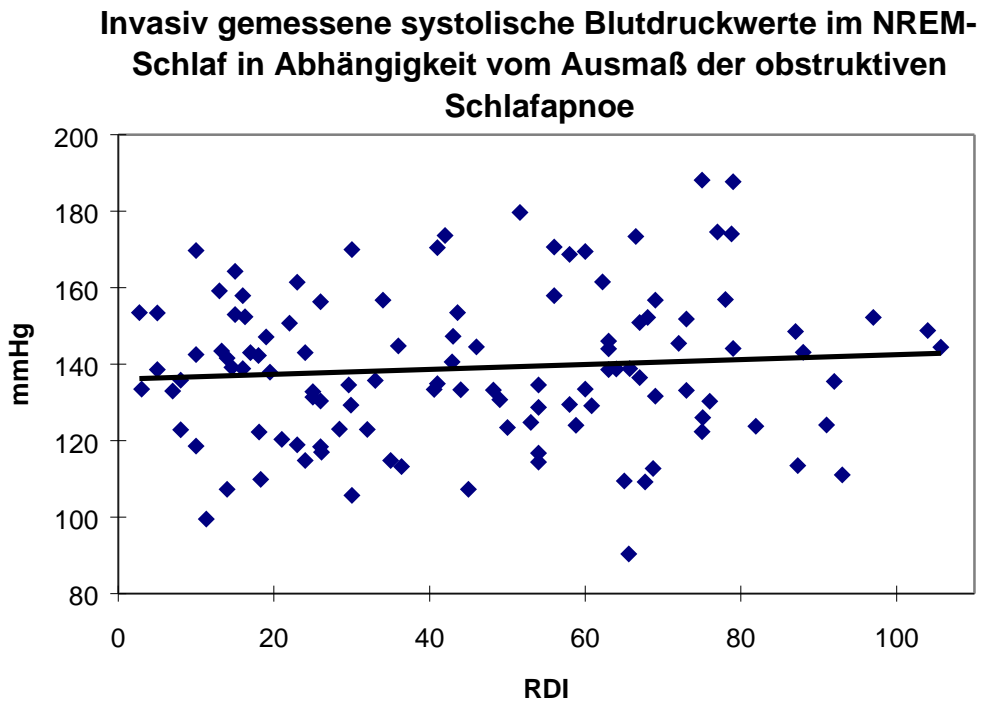
Diagramm 1:



Der Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck während der entspannten Ruhephase und dem RDI wird in diesem Diagramm mit den Werten von 115 männlichen OSA-Patienten mit einem Hypertonus dargestellt. Der systolische Blutdruck in mmHg ist auf der Y-Achse aufgetragen, die X-Achse stellt die RDI-Werte von 0-110 dar. Zwischen dem systolischen Blutdruck während der Ruhephase und dem RDI besteht kein signifikanter Zusammenhang: Korrelation ( $r$ )= -0,044 und Signifikanz ( $p$ )= 0,64.

Die Gerade innerhalb dieses Diagramms und der folgenden Diagramme stellt eine Trendlinie dar.

Diagramm 2:

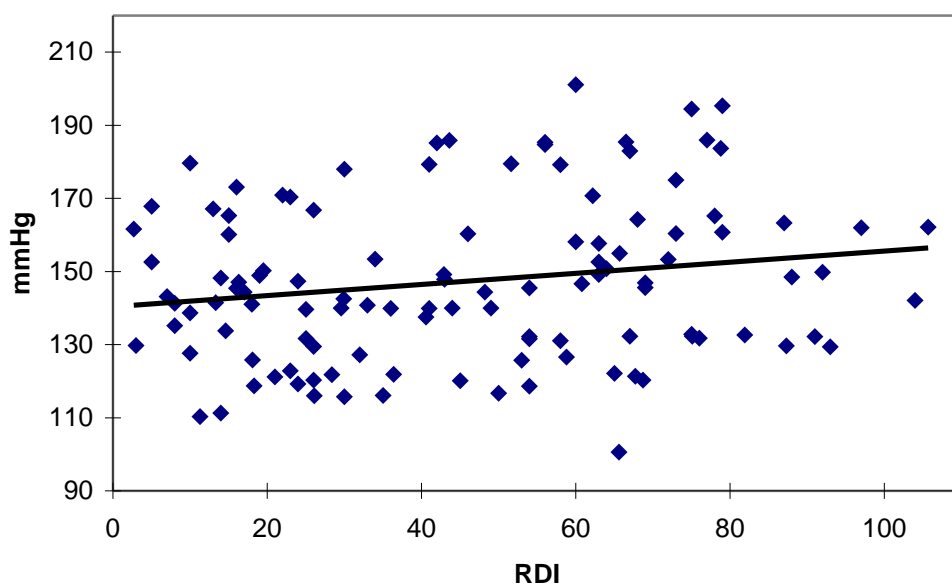


In diesem Diagramm wird die Beziehung des systolischen Blutdrucks bei 115 hypertensiven, männlichen OSA-Patienten im NREM-Schlaf zum RDI beschrieben. Auf der X-Achse ist der RDI von 0-110 aufgetragen, auf der Y-Achse ist der systolische Blutdruck in mmHg dargestellt. Es ist keine signifikante Korrelation des systolischen Blutdrucks im NREM-Schlaf zum RDI sicherbar: Korrelation ( $r$ )= 0,087 und Signifikanz ( $p$ )= 0,35.



Diagramm 3:

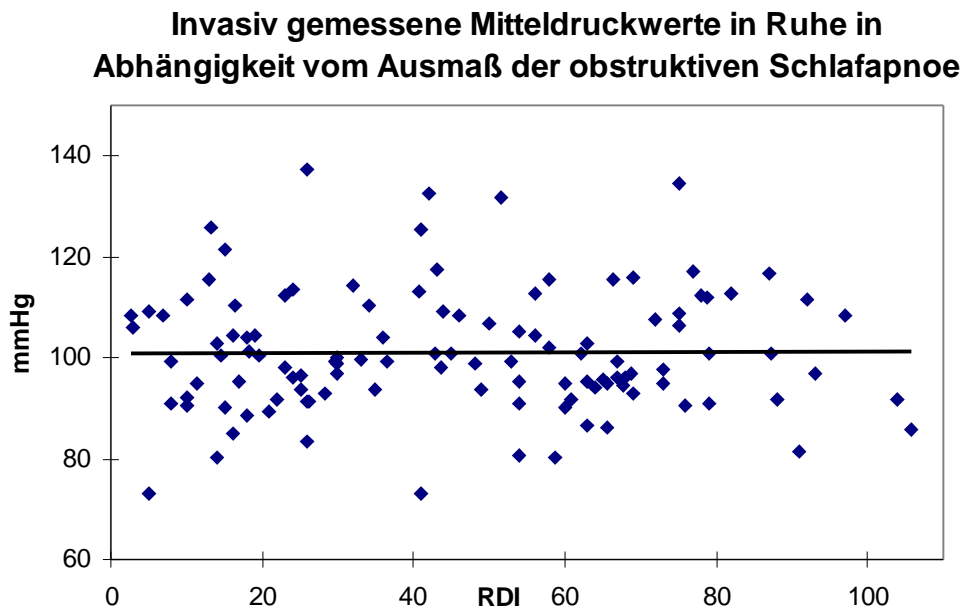
**Invasiv gemessene systolische Blutdruckwerte im REM-Schlaf in Abhängigkeit vom Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe**



Die Beziehung des systolischen Blutdrucks während des REM-Schlafes zum RDI wird in diesem Diagramm beschrieben. Dargestellt sind die Werte von 115 männlichen Hypertonikern mit OSA. Der systolische Blutdruck in mmHg ist auf der Y-Achse aufgetragen, der RDI von 0-110 ist auf der X-Achse dargestellt. Zwischen dem systolischen Blutdruck im REM-Schlaf und dem RDI besteht ein signifikanter Zusammenhang: Korrelation ( $r$ )= 0,18 und Signifikanz ( $p$ )= 0,05. Das heißt, daß der systolische Blutdruck während des REM-Schlafs mit steigendem RDI ebenfalls ansteigt.

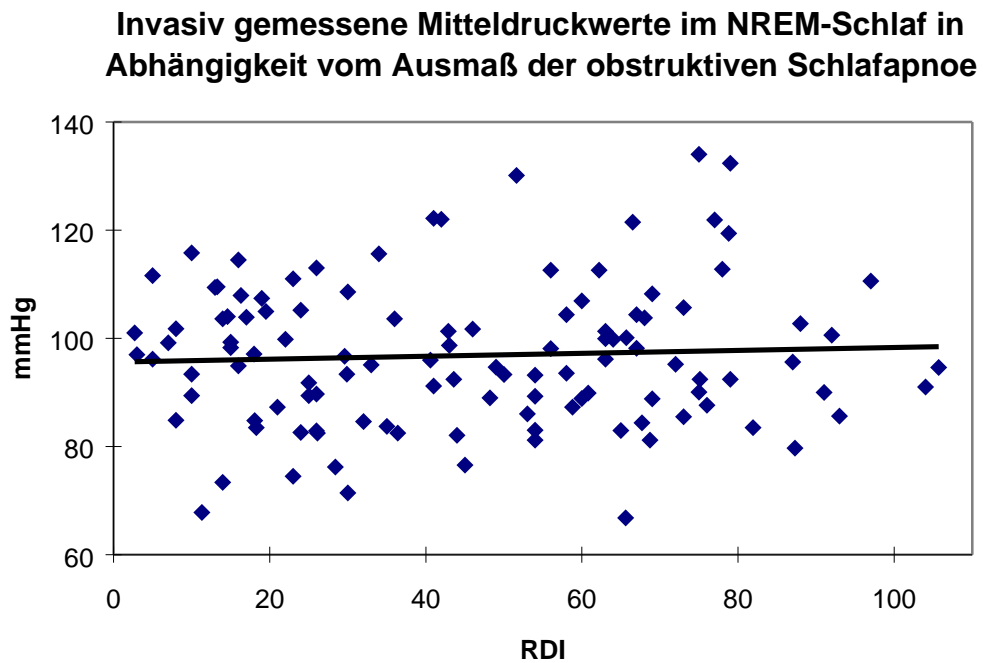
### 3.8. Graphische Darstellung der Beziehung des Mitteldrucks zum RDI (Diag. 4-6)

Diagramm 4:



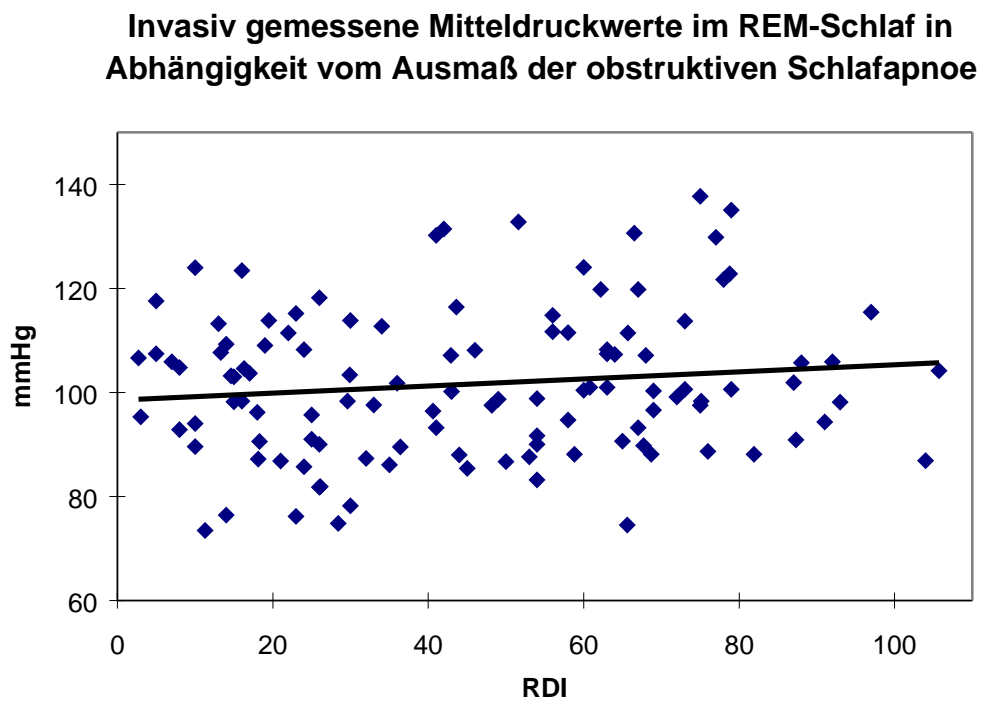
Dieses Diagramm beschreibt den Zusammenhang des Mitteldrucks bei 115 männlichen, hypertensiven OSA-Patienten während einer entspannten Ruhephase und dem RDI. Auf der X-Achse ist der RDI von 0-110 aufgetragen, die Y-Achse stellt den mittleren Blutdruck in mmHg dar. Zwischen dem Mitteldruck während der Ruhephase und dem RDI besteht keine signifikante Korrelation: Korrelation ( $r$ )= 0,006 und Signifikanz ( $p$ )= 0,95.

Diagramm 5:



In diesem Diagramm wird die Beziehung des Mitteldrucks der 115 hypertensiven, männlichen OSA-Patienten während des NREM-Schlafs zum RDI dargestellt. Die Y-Achse stellt den arteriellen Mitteldruck in mmHg dar, auf der X-Achse ist der RDI von 0-110 aufgetragen. Es ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Mitteldruck im NREM-Schlaf und dem RDI erkennbar: Korrelation ( $r$ )= 0,054 und Signifikanz ( $p$ )= 0,56.

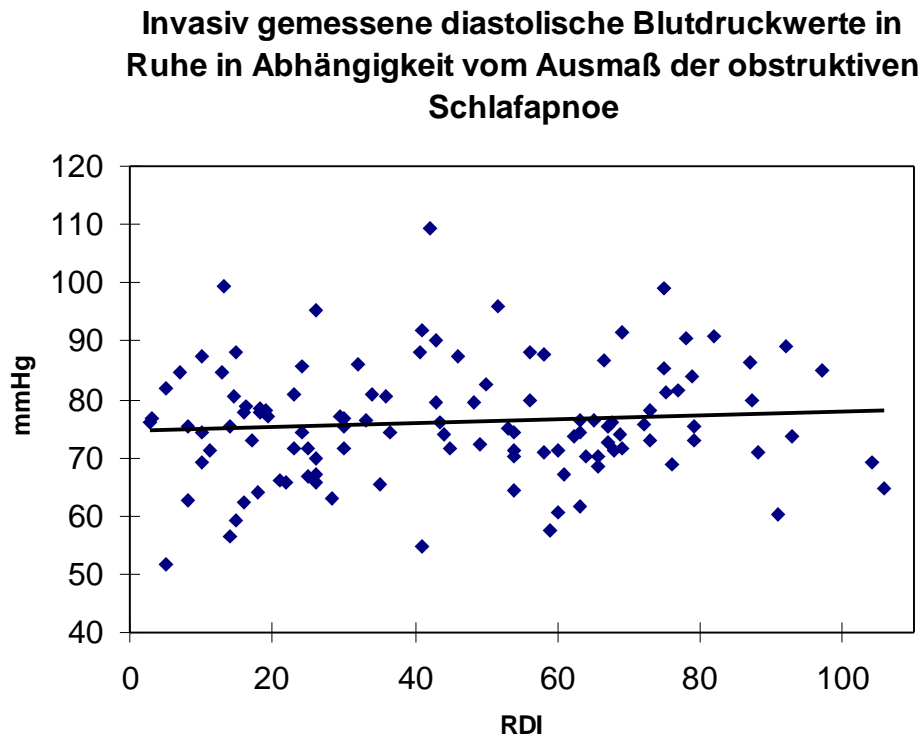
Diagramm 6:



Dieses Diagramm stellt den Zusammenhang des Mitteldrucks im REM-Schlaf zum RDI dar. Angegeben sind die Daten von 115 männlichen OSA-Patienten, die eine essentielle Hypertonie aufweisen. Der Mitteldruck in mmHg ist auf der Y-Achse aufgetragen, der RDI von 0-110 ist auf der X-Achse dargestellt. Zwischen dem Mitteldruck im REM-Schlaf und dem RDI findet sich keine signifikante Korrelation: Korrelation ( $r$ )= 0,13 und Signifikanz ( $p$ )= 0,17.

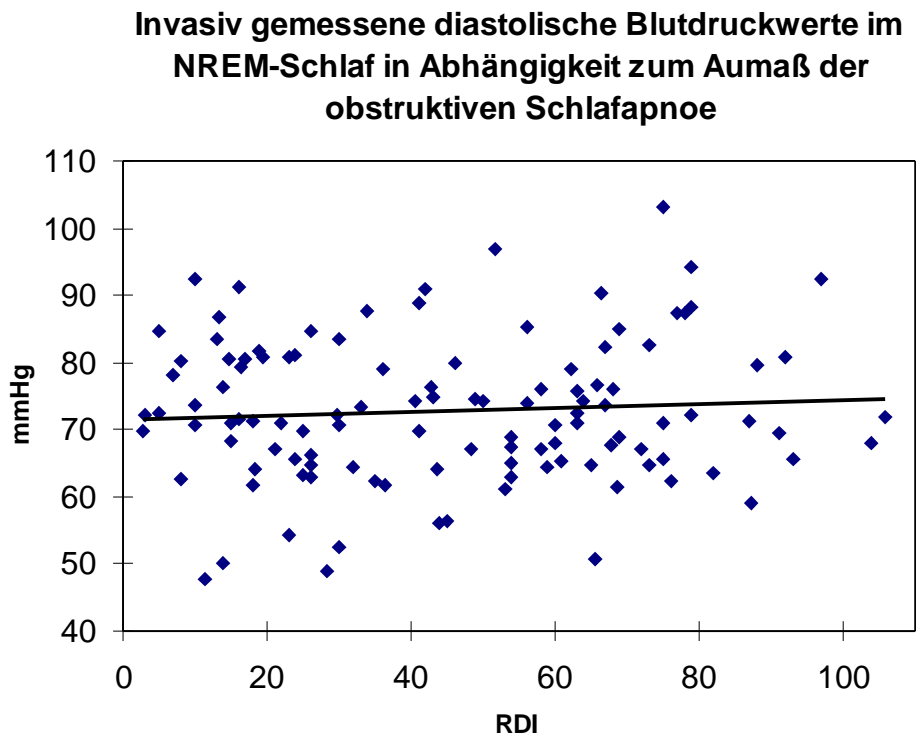
### 3.9. Graphische Darstellung der Beziehung des diastolischen Blutdrucks zum RDI (Diagr. 7-9)

Diagramm 7:



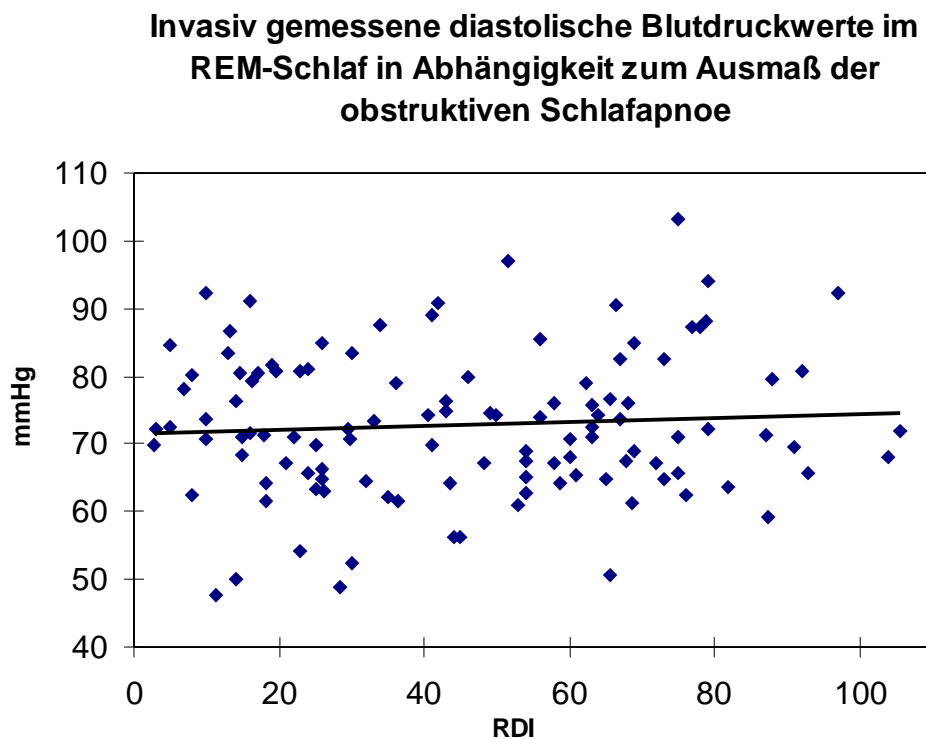
In diesem Diagramm wird der Zusammenhang des diastolischen Blutdrucks von 115 männlichen und hypertensiven OSA-Patienten während einer Ruhephase zum RDI beschrieben. Der diastolische Blutdruck in mmHg ist auf der Y-Achse dargestellt, der RDI von 0-110 ist auf der X-Achse aufgetragen. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem diastolischen Blutdruck während der Ruhephase und dem RDI: Korrelation ( $r$ )= 0,086 und Signifikanz ( $p$ )= 0,36.

Diagramm 8:



Die Beziehung des diastolischen Blutdrucks im NREM-Schlaf zum RDI wird in diesem Diagramm gezeigt. Verwendet wurden die Daten von 115 hypertensiven, männlichen OSA-Patienten. Die Y-Achse stellt den diastolischen Blutdruck in mmHg dar, der RDI von 0-110 ist auf der X-Achse aufgetragen. Zwischen dem diastolischen Blutdruck im NREM-Schlaf und dem RDI ist keine signifikante Korrelation zu beobachten: Korrelation ( $r$ )= 0,07 und Signifikanz ( $p$ )= 0,47.

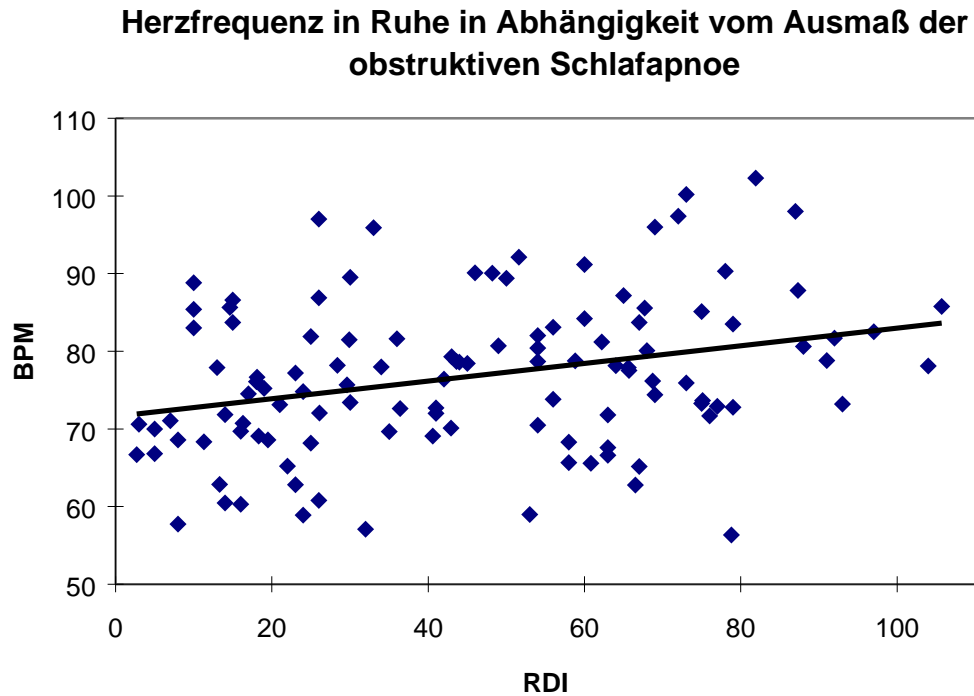
Diagramm 9:



Dieses Diagramm beschreibt den Zusammenhang zwischen dem diastolischen Blutdruck im REM-Schlaf bei 115 männlichen und hypertensiven OSA-Patienten und dem RDI. Der diastolische Blutdruck in mmHg ist auf der Y-Achse dargestellt, der RDI von 0-110 ist auf der X-Achse aufgetragen. Es ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem diastolischen Blutdruck im REM-Schlaf und dem RDI sicherbar: Korrelation ( $r$ )= 0,103 und Signifikanz ( $p$ )= 0,27.

### 3.10. Graphische Darstellung der Beziehung der Herzfrequenz zum RDI (Diag. 10-12)

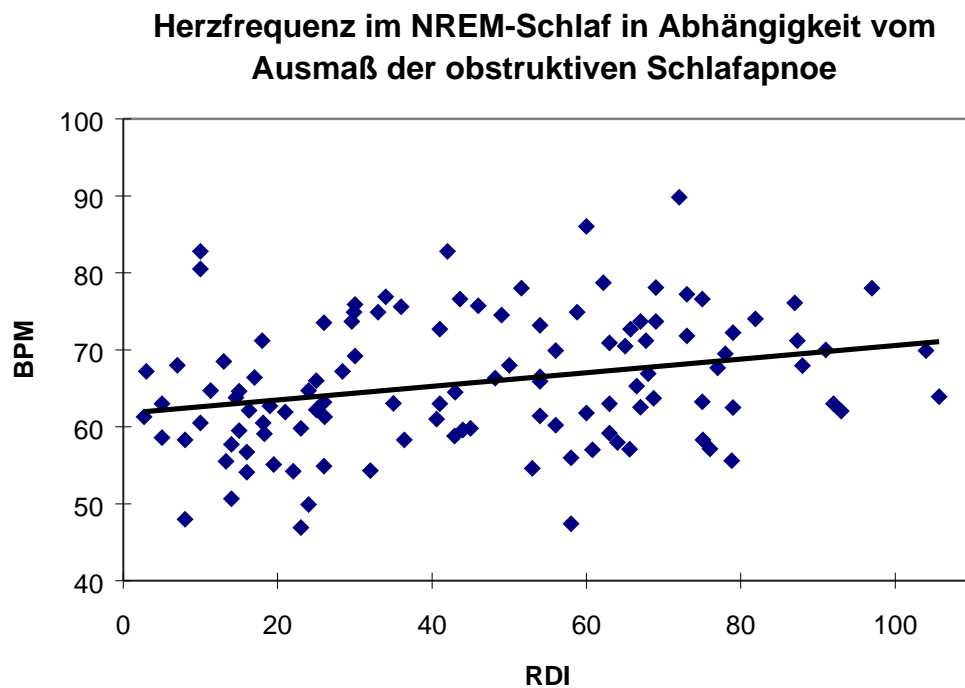
Diagramm 10:



In diesem Diagramm wird die Beziehung der Herzfrequenz von 115 männlichen und hypertensiven OSA-Patienten während der Ruhephase zum RDI beschrieben. Auf der X-Achse ist der RDI von 0-110 dargestellt, auf der Y-Achse ist die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute (BPM) aufgetragen. Es ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz in Ruhe und dem RDI vorhanden: Korrelation ( $r$ )= 0,3 und Signifikanz ( $p$ )= 0,0009. Das heißt, daß die Herzfrequenz in Ruhe mit steigendem RDI ebenfalls ansteigt.

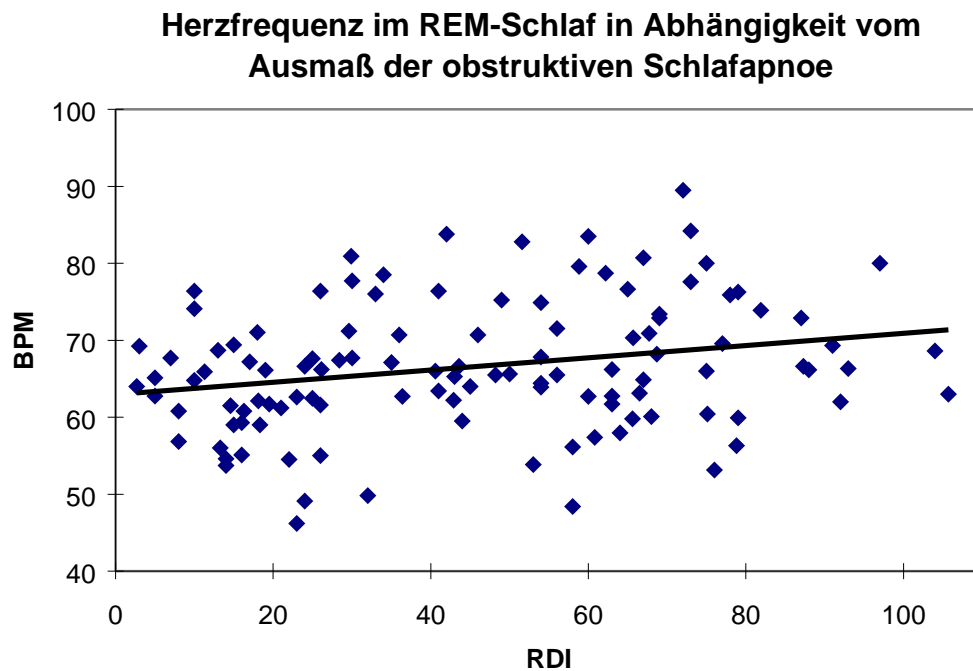


Diagramm 11:



Dieses Diagramm stellt den Zusammenhang der Herzfrequenz im NREM-Schlaf zum RDI bei 115 männlichen Hypertonikern mit OSA dar. Die X-Achse zeigt den RDI von 0-110, die Y-Achse stellt die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute (BPM) dar. Zwischen der Herzfrequenz im NREM-Schlaf und dem RDI besteht ein signifikanter Zusammenhang: Korrelation ( $r$ )= 0,27 und Signifikanz ( $p$ )= 0,003. Das bedeutet, daß die Herzfrequenz im NREM-Schlaf mit steigendem RDI ebenfalls ansteigt.

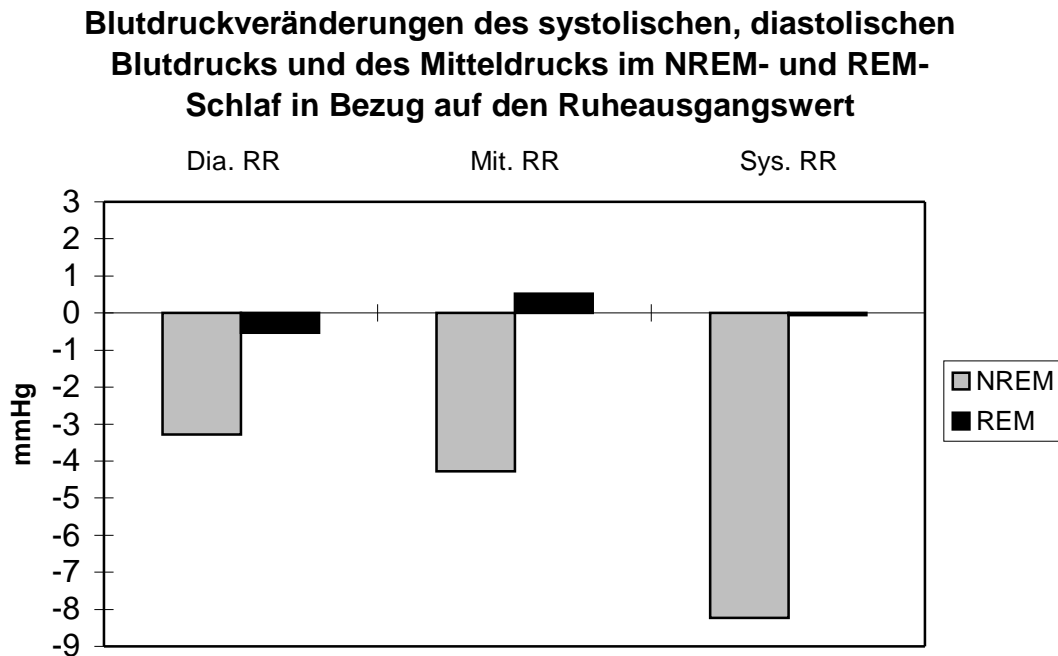
Diagramm 12:



In diesem Diagramm wird die Beziehung der Herzfrequenz von 115 männlichen, hypertensiven OSA-Patienten während des REM-Schlafs und dem RDI dargestellt. Die Herzfrequenz in Schlägen pro Minute (BPM) ist auf der Y-Achse aufgetragen, der RDI von 0-110 ist auf der X-Achse dargestellt. Es ist eine signifikante Korrelation zwischen der Herzfrequenz im REM-Schlaf und dem RDI vorhanden: Korrelation ( $r$ )= 0,25 und Signifikanz ( $p$ )= 0,007. Das heißt, daß die Herzfrequenz im REM-Schlaf mit steigendem RDI ebenfalls ansteigt.

### 3.11.

Diagramm 13:



Dieses Diagramm stellt die schlafbezogenen Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks und des Mitteldrucks in Bezug auf den entsprechenden Ruheausgangswert dar. Die grauen Säulen beschreiben die Blutdruckveränderungen im NREM-Schlaf, und die schwarzen Säulen die im REM-Schlaf. Die Nulllinie stellt den entsprechenden Ausgangswert in Ruhe für den systolischen und diastolischen Blutdruck und den Mitteldruck dar. Die Y-Achse zeigt die Blutdruckveränderungen in mmHg an, und auf der X-Achse sind die unterschiedlichen Blutdruckwerte, wie Systole, Mitteldruck, und Diastole, aufgetragen. Der systolische Blutdruck zeigt im NREM-Schlaf einen Druckabfall, wogegen er im REM-Schlaf einen kaum sichtbaren Druckabfall aufweist. Im NREM-Schlaf ist bei dem Mitteldruck ein Druckabfall, und im REM-Schlaf ein Druckanstieg zu verzeichnen. Der diastolische Blutdruck weist im NREM- und im REM-Schlaf einen Druckabfall auf.

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Methode

Durch unterschiedliche Einflüsse kommt es am Tag und in der Nacht zu Veränderungen des arteriellen Blutdrucks (21,81,110). Zu diesen Einflußfaktoren zählen psychische und physische Belastung, mentale Entspannung, körperliche Ruhe und der Vigilanzzustand, der den Wachzustand, den NREM- und REM-Schlaf beinhaltet (21). Aus diesem Grund ist es von entscheidender Wichtigkeit, daß die Rahmenbedingungen der Untersuchung einer größtmöglichen Standardisierung unterliegen, um eine Vergleichbarkeit der ermittelten Werte zu erreichen. Die 24-Stunden-Blutdruckmessung ermöglichte eine Beobachtung der circadianen Schwankungen des Blutdrucks bei Hypertoniepatienten am Tag und während des nächtlichen Schlafs (75,93). Auf Grund der Tatsache, daß Hypertoniker mit pathologischen Blutdruckveränderungen während des Schlafs eine gesteigerte Morbidität und Mortalität bei kardiovaskulären Erkrankungen aufwiesen, gewann der schlafbezogene nächtliche Bluthochdruck an klinischer Bedeutung (9,56,57,71,72,75,93,98,99). Die kontinuierliche intraarterielle Blutdruckmessung zeigt durch die Schlag zu Schlag-Analyse eine besonders hohe zeitliche Auflösung und die größtmögliche Validität, sie stellt deshalb den Goldstandard der arteriellen Blutdruckmessung dar (142). Die invasive Messung des Blutdrucks ist allerdings mit möglichen Risiken, wie Gefäßverletzungen, Bildung von Hämatomen, Thrombose, Verletzungen des Nervus radialis und Infektionen verbunden. Daher sollte diese Meßmethode nur in spezialisierten Zentren und von erfahrenen Ärzten durchgeführt werden und einer kontinuierlichen Überwachung unterliegen (114). Aus diesen Gründen ist die intraarterielle Blutdruckmessung mit einem Katheter nach der Seldinger-Technik eine sehr kostspielige und arbeitsintensive Meßmethode. Innerhalb der durchgeführten Untersuchung traten bei keinem Patienten ernsthafte Komplikationen aufgrund der invasiven Blutdruckmessung auf. Die

intraarterielle Meßmethode ist in der Lage, auch sehr kurzfristige Blutdruckschwankungen zu registrieren, da sich der Mitteldruck aller aufgenommenen Daten mit einer Samplingrate von 100Hz errechnet. Innerhalb der ambulanten Voruntersuchung wurden mit der Meßmethode nach Riva Rocci höhere Blutdruckwerte ermittelt, als mit der invasiven Methode während des eigentlichen Untersuchungszeitraums. Die WHO-Grenzwerte für die Definition und die Einteilung des Schweregrads einer arteriellen Hypertonie sind dadurch auf die in dieser Untersuchung festgestellten Ergebnisse nicht anwendbar. Um die Voraussetzung für die Möglichkeit einer vergleichenden Diskussion der untersuchten Parameter zu schaffen, wurde die Patientenauswahl nach strengen Kriterien durchgeführt. Es wurden nur männliche Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe und einer arteriellen Hypertonie zur Untersuchung zugelassen. Die Ruhephase am Tag umfaßt einen 20-minütigen Zeitraum vor Beginn der Fahrradergometrie (siehe Diss. Lympius). Im Schlaf erfolgte eine Einteilung in NREM- und REM-Schlafphasen, eine weitere Untergliederung der einzelnen Schlafstadien wurde nicht vorgenommen. Die kardiorespiratorische Polysomnographie wurde nach international anerkanntem Standard durchgeführt, wobei die ermittelten Daten in einem standardisierten Protokoll festgehalten wurden. Die Auswertung der registrierten Parameter erfolgte nach international gültigen Richtlinien (52,66,116). Die Patienten wurden an zwei Nächten polysomnographisch gemessen, wobei die erste Nacht eine Adaptationsnacht war und die zweite Nacht die eigentliche Meß- und Auswertenacht darstellte. Die Datenauswertung der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte wurde mit Hilfe eines interaktiven Computerprogramms durchgeführt, welches eine hochauflösende und digitalisierte Berechnung von 100Hz pro Sekunde vornahm. Das Ziel der streng standardisierten Untersuchungsbedingungen sollte die Objektivierbarkeit der hämodynamischen Reaktionen, die intraindividuelle Reproduzierbarkeit und die interindividuelle Vergleichbarkeit der Reaktionsmuster sein. Gegenüber anderen Untersuchungen zum Zusammenhang der OSA und nächtlicher Blutdruckwerte bietet die hier durchgeführte Untersuchung zwei entscheidende Vorteile:

1. Eine polysomnographische Messung über zwei Nächte, wobei die erste Nacht der Adaptation der Patienten dient, und die zweite Nacht zur Messung und Auswertung der erfaßten Daten herangezogen wird.
2. Der invasiv gemessene Blutdruck wird kontinuierlich erfaßt, gegenüber einer diskontinuierlichen Blutdruckmessung.

Durch diese Untersuchungsbedingungen wird eine möglichst hohe methodische Sicherheit und Qualität der Analyse angestrebt. Die hier erhobene Datenmenge wurde mittels einer post-hoc Analyse bearbeitet, daher handelt es sich bei der hier vorliegenden Arbeit um eine nicht-konfirmatorische Statistik mit einem rein explorativen Charakter. Aus diesem Grund lassen sich die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung ermittelten Ergebnisse nicht auf die Gesamtheit der Bevölkerung anwenden, sondern besitzen lediglich eine Gültigkeit für das Kollektiv der ausgewählten 115 Patienten. Siehe auch zu diesem Patientenkollektiv die Dissertation von Herrn Lympius.

## **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

Die im Diskussionsteil erwähnten Korrelationen und Signifikanzen werden wie folgt abgekürzt:

Korrelation =  $r$

Signifikanz =  $p$

### **4.2.1. Diskussion der Ergebnisse der Ruhephase**

In der Ruhephase weisen die systolischen Blutdruckwerte keine signifikante Korrelation zum RDI auf. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = -0,044$  mit einer Signifikanz von  $p = 0,64$ . Dies bedeutet, daß der systolische Ruheblutdruck nicht signifikant mit der Höhe des RDI in Korrelation steht. Innerhalb des Patientenkollektivs von 115 Patienten ergab sich ein Mittelwert von 147,32mmHg und eine Standardabweichung von  $\pm 16,55$ mmHg für den systolischen Blutdruck in Ruhe. Ein ähnliches Bild zeigt auch der diastolische

Ruheblutdruck, bei dem sich ebenfalls keine signifikante Korrelation während der Ruhephase zum RDI beobachten ließ. Es ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r = 0,086$  mit einer Signifikanz von  $p = 0,36$ . Aus den Daten der diastolischen Blutdruckwerte konnte ein Mittelwert von 70,06mmHg und eine Standardabweichung von  $\pm 9,92$ mmHg für die Ruhephase errechnet werden. Als Resultat der fehlenden Korrelation des systolischen und diastolischen Blutdrucks während der Ruhephase mit dem RDI, konnte auch bei dem Mitteldruck während der Ruhephase kein Korrelat zum Ausmaß der OSA gefunden werden. Hier beträgt die Korrelation  $r = 0,006$ , die Signifikanz  $p = 0,95$ . Aus den Daten des Mitteldrucks in Ruhe ergab sich ein Mittelwert von 101,12mmHg mit einer Standardabweichung von  $\pm 12,13$ mmHg. Anhand dieser Ergebnisse läßt sich ersehen, daß im Rahmen der Untersuchung keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad der OSA und der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks und des Mitteldrucks während einer Ruhephase bei Patienten mit bekannter Hypertonie besteht. Die Hypothese, daß der Ruheblutdruck bei steigendem RDI auch eine ansteigende Tendenz zeigt, wurde nicht bestätigt. In einer Studie von Rauscher et al 1992 konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß des RDI und der Höhe der Tageshypertonie gefunden werden (115). Dagegen zeigte eine Untersuchung von Fletcher, daß die nächtlich auftretende Hypoxie bei obstruktiver Schlafapnoe eine sehr wahrscheinliche Möglichkeit für den Blutdruckanstieg am Tag darstellt (41,133). Es wird aber keine Aussage über die Qualität des Zusammenhangs gemacht. Bei den Patienten, die an dieser Untersuchung teilnahmen, handelt es sich ausschließlich um Hypertoniker mit dem Krankheitsbild der obstruktiven Schlafapnoe. Ein möglicher Grund für die fehlende Korrelation zwischen dem RDI und der Höhe des Ruheblutdrucks könnte darin liegen, daß in dieser Studie die Blutdruckwerte nur mit dem Ausmaß der OSA in Beziehung gesetzt wurden. Andere potentielle Einflußfaktoren auf den Blutdruck wie Alter, BMI, Alkohol- und Nikotinkonsum blieben hier unberücksichtigt. In einer Studie von Carlson et al 1994 wurde der BMI als ein weiterer Risikofaktor der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit OSA gefunden. Die Untersuchung zeigte außerdem eine signifikante

Korrelation zwischen dem Alter und dem Bluthochdruck (15). Auch andere Studien stellten die Beziehung des BMI zum Hypertonus heraus (115). Eine weitere Ursache für die fehlende Korrelation zwischen dem RDI und dem Blutdruck in Ruhe könnte in der Tatsache begründet sein, daß der Respiratory Disturbance Index (RDI) nur ein Maß für die Atmungsstörung darstellt. Er setzt sich aus der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf zusammen. Die Dauer der einzelnen Apnoen oder Hypopnoen und die interindividuellen hämodynamischen Auswirkungen auf Atmung und Kreislauf finden bei der Beschreibung von Atmungsstörungen durch den RDI keine Berücksichtigung. Ein weiterer Grund dafür, daß in anderen Studien eine Korrelation zwischen dem RDI und der Blutdruckhöhe in Ruhe beobachtet werden konnte, nicht aber in dieser Untersuchung, könnte darin begründet sein, daß in dieser Untersuchung der Blutdruck invasiv gemessen wurde. Durch die Blutdruckmessung mit einer Oberarmmanschette nach dem Riva Rocci-Verfahren können bei adipösen Patienten mit einem großen Oberarmumfang falsche, zu hohe Werte gemessen werden. Dieser Störfaktor fällt in dieser Untersuchung aufgrund der invasiven Blutdruckmessung weg, so daß es zur Ermittlung von valideren und somit zu niedrigeren Werten kommt, bei denen dann keine Korrelation zum RDI festgestellt werden konnte. Bei dem Meßverfahren nach Riva Rocci mittels einer Oberarmmanschette gewinnt die Adipositas, bzw. der BMI eine entscheidende Rolle bei der Höhe der gemessenen Blutdruckwerte, aufgrund des großen Oberarmumfangs und die dadurch bedingte Störung bei der Erhebung der Meßwerte (83). Ein zusätzlicher Grund für die fehlende Korrelation des Ruheblutdrucks zum RDI könnte darin liegen, daß der nachgewiesene nächtlich erhöhte Sympathikotonus (58), der scheinbar einen entscheidenden Einfluß auf die Höhe des nächtlichen Blutdrucks ausübt (siehe Text 4.2.2. und 4.2.3.), keine signifikante Rolle bei der Höhe des Ruheblutdrucks am Tag spielt. Das heißt, daß eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen den Blutdruckwerten in Ruhe und dem RDI existiert bei den untersuchten Hypertonikern nicht.

Bei der Herzfrequenz konnte während einer Ruhephase eine positive und signifikante Korrelation zum RDI festgestellt werden. Die Korrelation beträgt  $r=$



0,3 und die Signifikanz  $p= 0,001$ . Die Herzfrequenz weist bei den untersuchten Patienten während der Ruhephase mit steigendem RDI einen signifikanten Anstieg auf. Der Mittelwert der Herzfrequenz in Ruhe beträgt  $76,8\text{min}^{-1}$  mit einer Standardabweichung von  $\pm 9,9\text{min}^{-1}$ . Die positive Korrelation des Ausprägungsgrads der OSA zur Herzfrequenz während der Ruhephase könnte durch den erhöhten Sympathikotonus begründet sein. In der Literatur wird eine bei OSA-Patienten gesteigerte sympathische Aktivität beschrieben (16,41,50,72). Durch den verstärkten Tonus des sympathischen Nervensystems wirkt ein direkter chronotroper Effekt auf die Impulsbildung des Schrittmachers am Herzen ein, wodurch sich dessen Schlagfrequenz erhöht (50). Der Sympathikotonus steigt speziell während der Arousalphase am Ende einer Apnoe stark an, und besonders innerhalb dieses Zeitraums wurden in anderen Untersuchungen abrupte Anstiege der Herzfrequenz verzeichnet (10,19). Bei Patienten mit einem hohen RDI treten während des Schlafs dementsprechend zahlreiche Apnoen und Arousal auf. Die Höhe des RDI gibt also auch indirekt über die Anzahl der Arousalhäufigkeit Aufschluß. Ein hoher RDI bedingt auf Grund der zahlreichen Arousalereignisse eine häufige Stimulation des sympathischen Nervensystems. Der Aktivierungsgrad des Sympathikus und somit auch dessen Tonushöhe stehen in einem direkten Zusammenhang zum Ausmaß der obstruktiven Atemstörung. Da sich der bei OSA-Patienten gesteigerte Sympathikotonus, und der dadurch hervorgerufene erhöhte Katecholaminspiegel auch bis in den Tag hinein auswirken (50), läßt sich so der Einfluß des RDI auf die Herzfrequenz in Ruhe erklären.

#### **4.2.2. Diskussion der Ergebnisse im NREM-Schlaf**

Während der NREM-Schlafphase wurde keine signifikante Korrelation zwischen dem systolischen Blutdruck und dem RDI festgestellt. Der Korrelationskoeffizient ergab einen Wert von  $r= 0,087$  bei einer Signifikanz von  $p= 0,35$ . Bei dem untersuchten Patientenkollektiv ergab sich für den systolischen Blutdruck im NREM-Schlaf ein Mittelwert von  $138,99\text{mmHg}$  und

eine Standardabweichung von  $\pm 19,64\text{mmHg}$ . Der diastolische Blutdruck zeigte im NREM-Schlaf ebenfalls keine signifikante Korrelation mit dem RDI. Hier beträgt die Korrelation  $r = 0,07$  und die Signifikanz  $p = 0,47$ . Im Zeitraum des NREM-Schlafs errechnete sich für die diastolischen Blutdruckdaten ein Mittelwert von  $72,78\text{mmHg}$  und eine Standardabweichung von  $\pm 10,66\text{mmHg}$ . Als Folge der fehlenden Korrelation zwischen dem RDI und dem systolischen und diastolischen Blutdruck ergab in dieser Untersuchung auch der Mitteldruck im NREM-Schlaf kein signifikantes Korrelat zum RDI. Der Korrelationskoeffizient beträgt hier  $r = 0,054$  und die Signifikanz  $p = 0,56$ . Die Werte des Mitteldrucks ergaben im NREM-Schlaf einen Mittelwert von  $96,82\text{mmHg}$  und eine Standardabweichung von  $\pm 13,29\text{mmHg}$ . Aufgrund dieser Ergebnisse wird deutlich, daß die Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks und des Mitteldrucks während des NREM-Schlafs nicht mit dem Ausmaß der OSA korrelieren. Die Literatur beschreibt, daß bei OSA-Patienten mit einer Hypertonie die physiologische Blutdruckabsenkung während des nächtlichen Schlafs um 10-15%, das sogenannte Dipping, weitgehend aufgehoben ist (21,43,45,49,82,89,93,105,137). Vergleicht man die in dieser Untersuchung ermittelten systolischen Blutdruckmittelwerte der Ruhephase mit den entsprechenden Werten des NREM-Schlafs: systolischer Blutdruck in Ruhe  $147,3\text{mmHg}$  zum systolischen Blutdruck im NREM-Schlaf  $138,9\text{mmHg}$ , so ist hier keine Blutdruckabsenkung von mindestens 10% zu beobachten. Eine nicht ausreichende, nächtliche physiologische Druckabsenkung findet sich auch beim Vergleich des mittleren und diastolischen Blutdrucks der Ruhephase und des NREM-Schlafs (siehe Tabelle 5, Text 3.5.). Trotz dieser pathologischen Veränderung bei den untersuchten hypertensiven OSA-Patienten, ergab sich kein Hinweis darauf, daß während der NREM-Schlafstadien die Höhe des Blutdrucks, bzw. der Grad des "Non-Dippings", mit dem Ausprägungsgrad der OSA (RDI) korreliert. Eine mögliche Ursache für die nicht vorhandene Korrelation der beiden Parameter könnte in der verminderten Antwort der Barorezeptoren bei OSA-Patienten liegen (16). Untersuchungen zu diesem Thema ergaben, daß die Sensitivität der Barorezeptoren im physiologischen Schlaf zunimmt (12,16,130). Bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe

fehlt diese physiologische Sensitivitätssteigerung während des Schlafs, bzw. ist die Sensitivität der Barorezeptoren herabgesetzt (16). Der verminderte Baroreflex bewirkt eine Abnahme der Reaktivität des kardiovaskulären Systems. Dieses verminderte Reaktionsvermögen könnte auch die Antwort des Kreislaufsystems auf Atmungsstörungen im NREM-Schlaf miteinbeziehen.

Ein weiterer Grund für die fehlende Korrelation zwischen dem RDI und der Höhe des Blutdrucks im NREM-Schlaf könnte darin liegen, daß der RDI keine Aussage über die Länge der einzelnen Apnoen macht. Es wird in der Literatur beschrieben, daß die Dauer der Apnoen im NREM-Schlaf durchschnittlich 40-60 Sekunden beträgt (50,124). Die Stimulation des Sympathikus erfolgt zum einen durch die Arousalereignisse am Ende einer Apnoe (50,124) und zum anderen durch die während der Apnoe auftretende Hypoxie (16,79,118,131). Auf Grund der durchschnittlichen Apnoedauer von 40-60 Sekunden im NREM-Schlaf ist das Ausmaß der Hypoxie zeitlich begrenzt. Es ist anzunehmen, daß die zunehmende Dauer der Apnoephase den Grad der Hypoxie erhöht. Durch das Arousal wird die Apnoe beendet und es tritt eine Veränderung der Blutgase in Richtung der Normalwerte ein (124). Dieser Mechanismus könnte einen limitierenden Effekt auf die hypoxiegesteuerte Aktivierung des sympathischen Systems und damit auf die Blutdrucksteigerung ausüben. Unter dieser Annahme ist der Hypoxiegrad für die Blutdruckhöhe verantwortlich und nicht die Häufigkeit der Atmungsstörungen.

Die Herzfrequenz zeigt während des NREM-Schlafs eine positive und signifikante Korrelation mit dem RDI. Die Korrelation beträgt  $r = 0,27$  und die Signifikanz  $p = 0,003$ . Innerhalb des Patientenkollektivs wurde im NREM-Schlaf für die Herzfrequenz ein Mittelwert von  $65,76 \text{ min}^{-1}$  mit einer Standardabweichung von  $\pm 8,5 \text{ min}^{-1}$  ermittelt. Die vorliegenden Ergebnisse beschreiben die Korrelation zwischen dem Ausmaß des RDI und der Höhe der Herzfrequenz im NREM-Schlaf. Bei einem ansteigenden RDI tritt auch eine Zunahme der Herzfrequenz im NREM-Schlaf auf. Ein Grund für die Korrelation zwischen dem RDI und der Herzfrequenz im NREM-Schlaf könnte in dem erhöhten Sympathikotonus und dem gesteigerten Katecholaminspiegel zu finden sein. Obwohl im physiologischen Schlaf der vagale Tonus stark zunimmt,

überwiegt bei hypertensiven OSA-Patienten die hohe Aktivität des sympathischen Systems. Der in der Literatur beschriebene hohe Sympathikotonus bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe (20,109), wird durch verschiedene pathophysiologische Stimuli hervorgerufen. Eine direkte Aktivierung des sympathischen Nervensystems erfolgt durch die Arousalereignisse am Ende jeder Apnoe, des weiteren konnte durch die während der Apnoephase auftretende Hypoxie eine indirekte Stimulation des Sympathikus beobachtet werden (10,16,41). Ein direkter Zusammenhang zwischen dem speziell durch Hypoxieereignisse erhöhten Sympathikotonus und dem Anstieg der Herzfrequenz wird in der Literatur beschrieben (10,31). Für die in dieser Untersuchung festgestellte positive Korrelation zwischen dem RDI und der Herzfrequenz im NREM-Schlaf scheint zum größten Teil die sympathische Aktivierung mittels der Arousalphasen verantwortlich zu sein, denn der RDI gibt durch die Anzahl der Apnoen auch indirekt die Häufigkeit der Arousal wieder. Was den positiven chronotropen Effekt des Sympathikus auf den Sinusknoten des Herzens betrifft, so könnte man vermuten, daß dieser mit der Häufigkeit der Sympathikusaktivierungen während des NREM-Schlafs zunimmt. Der RDI stellt in diesem Fall ein indirektes Maß für die Anzahl der sympathischen Aktivierung dar, denn jede Apnoe ist mit einem Arousal verbunden. Für die apnoebedingte Stimulation des Sympathikus spricht der plötzliche Anstieg der Herzfrequenz während der postapnoeischen Arousalphasen (10,19,24). Ein weiterer potentieller Grund für die erhöhte Herzfrequenz im NREM-Schlaf bei ansteigendem RDI könnte in der Abnahme des Schlagvolumens zu suchen sein. In der Literatur wird eine Abnahme des Schlagvolumens im NREM-Schlaf während einer Apnoe beschrieben (50,70,90,112). Durch die Steigerung der Herzfrequenz innerhalb einer Apnoephase versucht das Herzkreislaufsystem, den gleichzeitig auftretenden Abfall des Schlagvolumens zu kompensieren, um das Herzminutenvolumen annähernd konstant zu halten. Da der Anstieg der Herzfrequenz in den Zeitraum einer Apnoe fällt, läßt sich die positive Korrelation zwischen dem RDI-Ausmaß und der Höhe der Herzfrequenz im NREM-Schlaf daraus gut ersehen, denn die Anzahl der Apnoen wird durch den RDI wiedergegeben. Die Bedeutung der RDI-Höhe für den Grad des

Herzfrequenzanstiegs im NREM-Schlaf könnte folgendermaßen erklärt werden. Ein hoher RDI bedeutet eine hohe Anzahl von Apnoen mit verkürzten apnoefreien Intervallen. Die Herzfrequenz steigt während einer Apnoe an, erfährt am Apnoeende innerhalb der Arousalphase eine nochmalige Steigerung, und fällt dann wieder ab (10,19). Ist der Zeitraum zwischen den Apnoen aber sehr gering, auf Grund des hohen RDI, so ist der Herzfrequenzabfall während eines apnoefreien Intervalls zeitlich begrenzt. Beim Eintreten der nächsten Apnoe kann es dann zu einer noch weiteren Herzfrequenzsteigerung kommen. Die während dieser Ruhephase erhobenen Daten dienen ebenfalls in der Dissertation von Herrn Dirk Lympius als Ruheausgangswerte für die 115 untersuchten Patienten.

#### **4.2.3. Diskussion der Ergebnisse in REM-Schlaf**

Der systolische Blutdruck zeigt während des REM-Schlafs eine signifikante und positive Korrelation mit dem RDI. Die Korrelation beträgt  $r = 0,18$  und die Signifikanz  $p = 0,05$ . Bei dem untersuchten Patientenkollektiv konnte während des REM-Schlafs ein systolischer Mittelwert von 147,26mmHg mit einer Standardabweichung von  $\pm 21,98$ mmHg errechnet werden. Die Ergebnisse zeigen, daß innerhalb dieser Untersuchung eine positive Korrelation zwischen der Höhe des systolischen Blutdrucks im REM-Schlaf und dem Ausprägungsgrad der OSA (RDI) im Gegensatz zum NREM-Schlaf festgestellt werden konnte. Bei ansteigendem RDI ist auch ein gleichzeitiger Anstieg des systolischen Blutdrucks im REM-Schlaf zu beobachten. Im Vergleich der Mittelwerte des systolischen Blutdrucks in Ruhe und im REM-Schlaf: systolischer Blutdruck in Ruhe 147,3mmHg zum systolischen Blutdruck im REM-Schlaf 147,3mmHg wird eine fehlende physiologische Blutdruckabsenkung (Non-Dipping) deutlich. Auch die Blutdruckmittelwerte des Mitteldrucks und des diastolischen Blutdrucks zeigen im Vergleich zwischen den Werten der Ruhephase und den entsprechenden Werten des REM-Schlafs keine ausreichende physiologische Senkung des Blutdrucks um mindestens

10% (siehe Tabelle 5, Text 3.5.). In anderen Untersuchungen ist beschrieben, daß die obstruktive Schlafapnoe einen nächtlichen Blutdruckanstieg hervorruft (25,26,44,95,133,137).

Als ein möglicher Grund für die gefundene positive Korrelation zwischen dem RDI und den systolischen Blutdruckwerten im REM-Schlaf ist der bei OSA-Patienten erhöhte Sympathikotonus anzusehen (16,50,79).

Je stärker das sympathische Nervensystem aktiviert wird, desto größer könnte dessen blutdrucksteigernde Wirkung auf das Gefäßsystem ausfallen. Im REM-Schlaf kommt der Stimulation des Sympathikus durch Hypoxie wahrscheinlich eine größere Bedeutung zu als im NREM-Schlaf, denn im REM-Schlaf wurden wesentlich längere Apnoen beobachtet, bis zu 180 Sekunden, im Gegensatz zum NREM-Schlaf, wo die durchschnittliche Apnoedauer ca. 40-60 Sekunden beträgt (50,118,124,130). Eine längere Apnoedauer geht vermutlich auch mit einer stärker ausgeprägten Hypoxie einher. Wenn man davon ausgeht, daß der Ausprägungsgrad der Hypoxie mit dem Aktivierungsgrad des sympathischen Systems positiv korreliert, dann könnte das ein möglicher Grund für die signifikante Korrelation zwischen dem RDI und dem systolischen Blutdruck im REM-Schlaf und nicht im NREM-Schlaf sein. Die blutdrucksteigernde Wirkung der Hypoxie kann nur als indirekt bezeichnet werden, denn obwohl durch den Abfall des  $pO_2$  eine Dilatation des arteriellen Gefäßbetts ausgelöst wird, überwiegt der vasokonstriktorische Reiz des aktivierten Sympathikus (39,40,112). Die reflektorische Vasokonstriktion durch eine hypoxievermittelte Sympathikusaktivierung gilt als gesichert. Untersuchungen ergaben eine durch Hypoxie hervorgerufene Aktivierung des Zentralnervensystems mittels der Chemorezeptoren (60,120). Bei anhaltender Hypoxie und peripherer Sympathektomie im Tierversuch blieb eine Steigerung des Blutdrucks aus (37,38,120). Demgegenüber konnte Fletcher zeigen, daß intermittierende Hypoxie bei nicht operierten Ratten einen chronischen Blutdruckanstieg induzierte (35,133).

Die Hypoxie wirkt sich nicht nur über die Aktivierung des Sympathikus auf die Höhe des Blutdrucks aus, sondern in Untersuchungen wurde herausgefunden, daß es unter Hypoxie zu einer Gleichgewichtsverschiebung zwischen dilatativ

und konstriktorisch wirksamen Gefäßmediatoren kommt (16,109,117,139). Bei OSA-Patienten wurde während der Nacht ein reduziertes Verhältnis zwischen einem Prostacyclin-Metaboliten(6-keto-PGF1-alpha) und einem Thromboxan-A2- Metaboliten festgestellt (16,74). Dieses gestörte Gleichgewicht der beiden vasoaktiven Stoffe geht mit einer gesteigerten vasokonstriktorischen Wirkung einher. Des weiteren konnte bei Hypoxie ein Anstieg des vasokonstriktorisch wirkenden Peptids Endothelin beobachtet werden (16,61,64,73). Aufgrund der Beseitigung der apnoebedingten Hypoxiephasen unter nCPAP-Therapie normalisierte sich das Verhältnis zwischen dem Prostacyclin- und dem Thromboxan-Metaboliten und der Endothelinspiegel sank (16,74,113). Obwohl durch Hypoxie auch dilatierende Mediatoren wie Nitric-Oxid stimuliert werden, dominiert die Gleichgewichtsverschiebung in Richtung der gefäßkontrahierenden Substanzen (16,113,134). Die Stimulation von vasoaktiven Mediatoren durch Hypoxie, könnte eine potentielle Ursache für die positive Korrelation zwischen der Höhe des systolischen Blutdrucks im REM-Schlaf und dem RDI sein, denn dieser gibt die Anzahl der hypoxiehervorrufenden Apnoen wieder. Ein direkter Zusammenhang zwischen der vaskulären Reaktion auf Hypoxieereignisse und dem Ausprägungsgrad der OSA wird in der Literatur beschrieben (16,59).

Ein weiterer möglicher Grund für die signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der OSA und der Höhe des systolischen Blutdrucks innerhalb des REM-Schlafs, könnte in der Beziehung der sympathischen Aktivierung zur Schlafragmentierung liegen. In der Literatur wird beschrieben, daß die Schlafragmentierung eine Stimulation des sympathischen Nervensystems hervorruft (10,92). Durch einen steigenden RDI kommt es zu einer Zunahme der Schlafragmentierung, und somit zu einer verstärkten Sympathikusaktivierung. Die verstärkte sympathische Aktivierung bewirkt eine Zunahme des vasokonstriktorischen Effekts, wodurch sich die systolischen Blutdruckwerte erhöhen.

Eine weitere Möglichkeit für die Korrelation zwischen dem RDI und dem systolischen Blutdruck im REM-Schlaf und nicht im NREM-Schlaf, könnte die unterschiedliche autonome Regulation im Zeitraum der REM-Schlafphase

darstellen (21,43,47,107,111). In der Literatur werden wesentlich stärkere Anstiege des systolischen Blutdrucks während einer Apnoe im REM-Schlaf beschrieben, als sie im NREM-Schlaf zu finden sind (43,47). Der REM-Schlaf ist des weiteren durch höhere Blutdruckspitzen und stärkere atmungsabhängige Amplitudenschwankungen gekennzeichnet (50,124).

In einer Studie von Timothy et al wurde eine moderate Korrelation zwischen dem RDI und dem Ausmaß des Bluthochdrucks gefunden (22). Lavie et al stellten ebenfalls eine positive Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad der OSA und dem systolischen Blutdruck fest, insbesondere während des Schlafs (49).

Der Mitteldruck zeigt im REM-Schlaf keine signifikante Korrelation zum RDI. Die Korrelation beträgt  $r = 0,13$  und die Signifikanz  $p = 0,17$ . Der Mittelwert aus den Daten des Mitteldrucks ergibt im REM-Schlaf einen Wert von 101,63mmHg mit einer Standardabweichung von  $\pm 14,12$ mmHg. Obwohl sich in dieser Untersuchung eine positive und signifikante Korrelation des systolischen Blutdrucks im REM-Schlaf zum RDI herausgestellt hat, überwiegt der Einfluß der fehlenden Korrelation des diastolischen Drucks im REM-Schlaf zum RDI auf die Ergebnisse des Mitteldrucks während des REM-Schlafs.

Innerhalb dieser Untersuchung zeigte der diastolische Blutdruck in seiner Höhe im REM-Schlaf keine signifikante Korrelation zum RDI. Der Korrelationskoeffizient beträgt  $r = 0,103$  und die Signifikanz  $p = 0,27$ . Die diastolischen Blutdruckwerte im REM-Schlaf ergaben einen Mittelwert von 75,53mmHg bei einer Standardabweichung von  $\pm 10,86$ mmHg. Der mittlere und der diastolische Blutdruck zeigen im REM-Schlaf keine Korrelation zum RDI. Die hämodynamischen Veränderungen durch die obstruktiven Apnoen zeigen trotz der großen Druckschwankungen im Rahmen der Apnoen (40-60mmHg) keinen proportionalen Anstieg des Mittelwerts zur Anzahl der Atmungsstörungen. Es scheint sich somit um häufige Schwankungen im Bereich des Mittelwerts zu handeln. Gegen diese Hypothese sprechen zwei Studien, in denen eine stärkere Korrelation des diastolischen als des systolischen Blutdrucks zum RDI beobachtet wurde, wobei in diesen Studien der Blutdruck diskontinuierlich nicht invasiv gemessen wurde (22,77).



Bei der Herzfrequenz konnte auch im REM-Schlaf eine positive und signifikante Korrelation zum RDI beobachtet werden. Die Korrelation beträgt  $r = 0,25$  und die Signifikanz  $p = 0,007$ . Dies bedeutet, daß bei steigendem RDI auch eine Zunahme der Herzfrequenz im REM-Schlaf festgestellt werden konnte. Für die untersuchten Patienten wurde ein Mittelwert der Herzfrequenz im REM-Schlaf von  $66,56 \text{ min}^{-1}$  mit einer Standardabweichung von  $\pm 8,46 \text{ min}^{-1}$  errechnet. Als möglicher Grund für die positive Korrelation zwischen der Herzfrequenz im REM-Schlaf und dem Ausmaß der OSA ist der erhöhte Sympathikotonus bei OSA-Patienten zu nennen (10,31,50,). Wie zuvor beschrieben, wird das sympathische Nervensystem durch die Arousalereignisse und die Hypoxie aktiviert, wodurch die Korrelation des RDI zur Herzfrequenzhöhe erklärt werden kann. Dieses einheitliche Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der OSA für die Herzfrequenzregulation. Im REM-Schlaf sind der Korrelationskoeffizient und das Signifikanzniveau etwas geringer als im NREM-Schlaf. Man könnte spekulieren, daß die geänderte autonome Kontrolle im REM-Schlaf dafür verantwortlich ist.

## 5. Ausblick

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei einem Kollektiv von 115 männlichen hypertensiven OSA-Patienten die Höhe des Blutdrucks und der Herzfrequenz in Ruhe, im NREM- und REM-Schlaf in Abhängigkeit zum Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe beobachtet. Unter nasaler CPAP-Therapie (nasal Continuous Positive Airway Pressure) kommt es bei einem effektiven Beatmungsdruck zu einer Wiederherstellung der physiologischen Atmung im Schlaf und zu einer Normalisierung der hämodynamischen Parameter (50). Untersuchungen ergaben, daß der Blutdruck bei hypertensiven OSA-Patienten unter nCPAP-Therapie gesenkt wurde, und nach Absetzen der nCPAP-Behandlung erneut anstieg (16,36,51,53,68,84,85,120,129,132,144,145,147).

Des weiteren wurde eine Normalisierung des Katecholaminspiegels bei Anwendung der nCPAP-Therapie beobachtet (33,51).

In zukünftigen Untersuchungen wäre es interessant, das Verhalten von "Dipping" und "Non-Dipping" bei OSA-Patienten unter Therapie genauer zu analysieren. Die Feinanalyse der Determinanten bei Blutdruckreaktionen auf Apnoen, sowie Hypoxie und Schlafstadien könnte zusätzliche Erkenntnisse für den Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsbild der Hypertonie und dem der OSA liefern.

Die Bedeutung der Korrelation der OSA und der Herzfrequenzregulation für die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten sollte in prospektiven Studien näher durchleuchtet werden.

## 6. Zusammenfassung

Es gilt als erwiesen, daß die arterielle Hypertonie als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, wie z.B. den Myokardinfarkt und den Schlaganfall, gewertet werden muß. Die Korrelation zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und der arteriellen Hypertonie wurde in zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen nachgewiesen. Etwa 80% der Patienten mit OSA weisen eine arterielle Hypertonie auf, bei ca. 30% der Hypertoniker konnte eine OSA festgestellt werden. Gegenstand dieser Untersuchung, bei der es sich um eine post-hoc Analyse handelt, war die Beobachtung des Blutdrucks und der Herzfrequenz während einer standardisierten Ruhephase, im NREM- und im REM-Schlaf bei 115 männlichen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und arteriellen Hypertonie. Der Respiratory Disturbance Index (RDI) galt hierbei als Maßstab zur Einteilung der OSA in die verschieden starken Ausprägungsgrade. Mit Hilfe eines arteriellen Katheters und eines Elektrokardiogramms (EKG) wurden kontinuierlich Werte des systolischen, mittleren und diastolischen Blutdrucks und der Herzfrequenz am Tag und im Schlaf standardisiert erfaßt. Eine signifikante und positive Korrelation zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Ausmaß der OSA konnte für den systolischen Blutdruck während des REM-Schlafs gefunden werden ( $r=0,18$ ,  $p=0,05$ ). Die Werte des diastolischen Blutdrucks und des Mitteldrucks zeigten in Ruhe, im NREM- oder im REM-Schlaf eine positive Korrelation zum RDI, die jedoch nicht signifikant war. Die Herzfrequenz zeigte in Ruhe ( $r= 0,3$ ,  $p= 0,0009$ , im NREM-Schlaf ( $r= 0,27$ ,  $p= 0,003$ ) und im REM-Schlaf ( $r= 0,25$ ,  $p= 0,007$ ) eine signifikante und positive Korrelation zum Ausprägungsgrad der OSA. Der nächtliche Blutdruckabfall von  $\geq 10\%$  war bei diesen Patienten aufgehoben. Anhand dieser Untersuchungsergebnisse wurde deutlich, daß die Regelung des zirkadianen Blutdruckprofils gestört ist, daß jedoch zwischen dem Ausmaß der OSA und dem Blutdruck in Ruhe keine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Im REM-

Schlaf zeigt sich eine Korrelation zum systolischen Blutdruck, der die Blutdruckspitzen im Rahmen der OSA widerspiegelt.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine post-hoc Analyse mit einem rein explorativen Charakter handelt, sind die ermittelten Ergebnisse nur auf das speziell ausgewählte Patientenkollektiv und nicht auf die gesamte Bevölkerung übertragbar.

Als weiteres bedeutsames Ergebnis der Untersuchung zeigt sich, daß die Herzfrequenz in Ruhe und in den einzelnen Schlafphasen mit dem Ausmaß der OSA linear ansteigt.

In zukünftigen Untersuchungen müßte die Bedeutung dieser Ergebnisse für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei OSA-Patienten genauer analysiert werden.

## 7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1 (Seite 15) :	Hypnogramm eines Gesunden
Abbildung 2 (Seite 22) :	Systolische, diastolische, mittlere Blutdruck- und Herzfrequenzwerte bei OSA-Patienten im Wachzustand, im NREM- und im REM-Schlaf
Abbildung 3 (Seite 26) :	Diagnostischer Befund eines OSA-Patienten mit Aufzeichnung des Luftflusses, der thorakalen und abdominalen Atemexkursionen, der Sauerstoffsättigung, des Blutdrucks, der Schnarchgeräusche und des Elektromyogramms des Beins
Tabelle 1 (Seite 42) :	Anthropometrische Daten
Tabelle 2 (Seite 43) :	Lungenfunktions- und Blutgaswerte (Mittelwert und Standardabweichung)
Tabelle 3 (Seite 44) :	Gesamte Schlafzeit und Anteil der unterschiedlichen Schlafstadien (NREM1-4 und REM) und Wachphasen am Schlaf
Tabelle 4 (Seite 45) :	Ambulante Blutdruck- und Herzfrequenzdaten im Wachzustand und im Schlaf (Mittelwert und Standardabweichung)
Tabelle 5 (Seite 46) :	Systolische, diastolische, mittlere Blutdruck- und Herzfrequenzwerte in Ruhe, im NREM- und REM-Schlaf (Mittelwert und Standardabweichung)
Tabelle 6 (Seite 47) :	Korrelation und Signifikanz des systolischen Blutdrucks zum RDI
Tabelle 7 (Seite 48) :	Korrelation und Signifikanz des Mitteldrucks zum RDI
Tabelle 8 (Seite 49) :	Korrelation und Signifikanz des diastolischen Blutdrucks zum RDI
Tabelle 9 (Seite 49) :	Korrelation und Signifikanz der Herzfrequenz zum RDI

- Diagramm 1 (Seite 50) : Systolischer Blutdruck in Ruhe in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 2 (Seite 51) : Systolischer Blutdruck im NREM-Schlaf in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 3 (Seite 52) : Systolischer Blutdruck im REM-Schlaf in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 4 (Seite 53) : Mitteldruck in Ruhe in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 5 (Seite 54) : Mitteldruck im NREM-Schlaf in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 6 (Seite 55) : Mitteldruck im REM-Schlaf in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 7 (Seite 56) : Diastolischer Blutdruck in Ruhe in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 8 (Seite 57) : Diastolischer Blutdruck im NREM-Schlaf in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 9 (Seite 58) : Diastolischer Blutdruck im REM-Schlaf in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 10 (Seite 59) : Herzfrequenz in Ruhe in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 11 (Seite 60) : Herzfrequenz im NREM-Schlaf in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 12 (Seite 61) : Herzfrequenz im REM-Schlaf in Abhängigkeit vom RDI
- Diagramm 13 (Seite 62) : Blutdruckveränderungen im Schlaf in Bezug auf Ruheausgangswerte

## 8. Literaturverzeichnis

1. **Ali** N., Davies R., Fleetham J., Stradling J.: Periodic movements of legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure. *Sleep* 1991; 14: 163-165.
2. **Anlauf** M., Baumgart P., Krönig B., Meyer-Sabellek W., Middeke M., Schrader J.: Statement zur 24-Stunden-Blutdruckmessung. *Kardiologie* 1991; 80, Suppl.1: 53-55.
3. **Aserinsky** E., Kleitman N.: Regulatory occurring periods of eye mobility and concomitant during sleep. *Science* 1953; 118: 273-274.
4. **Baumgart** P., Reinbach R., Akbulut T. et al.: Sprechstundenblutdruck. Heimblutdruck. Ergometerblutdruck und 24-Stunden-Blutdruck. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1990; 68: 723-727.
5. **Baumgart** P.: Ambulatory blood pressure monitoring. Indications, procedure, evaluation, relevance, costs and benefit. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*. Jahrgang 21. 1992; 6: 223-228.
6. **Baust** W., Bohnert B.: The regulation of heart rate during sleep. *Exp. Brain Res.* 1994; 7: 169-180.
7. **Beltz** G., Kirch W., Kleinbloesem : Angiotensin-converting enzyme inhibitors.
8. **Berger** M.: Handbuch des normalen und gestörten Schlafs. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1992.
9. **Bliwise** D. L., Bliwise N. G., Partinen M., Pursley A. M., Dement W. C.: Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am. J. Public Health* 1988; 78: 544-547.
10. **Bonsignore** M. R., Marrone O., Insalaco G., Bonsignore G.: The cardiovascular effects of obstructive sleep apneas: Analysis of pathogenic mechanisms. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 786-805.
11. **Brandenberger** G., Follenius M., Simon C., Ehrhart J., Libert J. P.: Nocturnal oscillations in plasma renin activity and REM- NREM-sleep cycles in humans: A common regulatory mechanism? *Sleep* 1988; 11: 242-250.

- 12.**Briston** J. D., Honoor A. G., Pickering T. G., Sleight P.: Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc. Res.* 1969; 3: 476-485.
- 13.**Brooks** E.: A clinical study of the effects of sleep and rest on blood pressure. *Arch. Intern. Med.* 1912; 97-102.
- 14.**Burack** B.: The hypersomnia sleep-apnea syndrome: Is recognition in clinical cardiology. *Am. Heart. J.* 1984; 107: 543-548.
- 15.**Carlson** J. T., Hedner J. A., Hasse E., Peterson L. E.: High Prevalence of Hypertension in Sleep Apnea Patients independent of Obesity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 72-77.
- 16.**Carlson** J., Davies R., Ehlenz K., Grunstein R., Hedner J., Podszus T., Sinoway L., Stradling J., Telakivi T., Zwillich C.: Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation. What is the relationship? *Blood Pressure* 1993; 2: 166-182.
- 17.**Cinca** J., Moya A., Bardaji A.: Circadian variation in the electrical properties of the human heart assessed by sequential bedside electrophysiologic testing. *Am. Heart J.* 1986; 112: 315-321.
- 18.**Classen** M., Diehl V., Kochsiek K.: *Innere Medizin.* Urban und Schwarzenberg Verlag 1994.
- 19.**Coccagna** G., Mantovani M., Brignani E., Parchi C., Lugaresi E.: Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1972; 8: 1159-1172.
- 20.**Coccagna** G., Lugaresi E., Cirignotta F.: Sleep apnea syndrome and systemic hypertension. In: *Sleep disorders and respiration.* Duron B., Levi-Valensi P. (Eds.). Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd 1988; 168: 155-169.
- 21.**Coccagna** G., Montovani M., Brignani E., Manzini A., Lugaresi E.: Arterial blood pressure changes during spontaneous sleep in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1971; 31: 277-281.
- 22.**Coy** T. V., Dimsdale J. E., Ancoli-Israel S., Clausen J. L.: The role of sleep-disordered breathing in essential hypertension. *Chest* 1996; 108: 890-895.



- 23.**Cruickshank** J. M., Thorp J. M., Zacharias F. J.: Benefit and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1; 58: 581-584.
- 24.**Davies** R. J. O., Belt P. J., Roberts S. J., Ali N. S., Stradling J. R.: Arterial blood pressure responses to gradual transient arousal from sleep in normal humans. *J. Appl. Physiol.* 1993; 74: 1123-1130.
- 25.**Davies** R. J. O., Crosby J., Vardi-Visy K., Clarke M., Stradling J. R.: Non-invasive beat to beat arterial blood pressure during non-REM sleep in obstructive sleep apnoea and snoring. *Thorax* 1994; 49: 335-339.
- 26.**Davies** R. J. O., Vardi-Visy K., Clarke M., Stradling J. R.: Identification of sleep disruption and sleep disordered breathing from the systolic blood pressure profile. *Thorax* 1993; 48: 1242-1247.
- 27.**Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin**, Schulz H.: (Hrsg.) Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis.
- 28.**Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e. V.**: Empfehlung zur Hochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung hypertensiver Notfälle. Heidelberg 1992.
- 29.**Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V.**: Empfehlungen zur Blutdruckmessung. Heidelberg 1989.
- 30.**Douthail** A., Holzgraefe M., Schrader J., Schoel G., Kramer H., Haupt A., Felgenbauer K., Schelter F.: Blutdruckregulation bei Patienten nach zerebralen Insulten. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1992; 21-35.
- 31.**Downing** S., Mitchell J., Wallace A.: Cardiovascular responses to ischemia, hypoxia and hypercapnia of the central nervous system. *Am. J. Physiol.* 1963; 204: 881-887.
- 32.**Ehlenz** K., Peter J. H., Dugi K., Firle K., Goubeaud R., Weber K., Schneider H., Kaffarnik H., von Wichert P.: Changes in volume- and pressure regulating hormone systems in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Health Risk*. Peter J. H., Podszus T., Penzel T., von Wichert P. (Eds.) Springer-Verlag 1991; 518-531.
- 33.**Ehlenz** K.: Regulation of blood volume-implications for cardiovascular pathophysiology in sleep apnoea. *J. Sleep Res.* 4 (Suppl 1): 30-33.

- 34.**Fischer** A. O., Chaudhary B. A., Taormina M. A., Akhtar M. A.: Intracranial haemodynamics during sleep. *Chest* 1992; 102: 1402-1406.
- 35.**Fletcher** E. C., Bao G., Miller C. C. III.: Effect of recurrent episodic hypycapnic, eucapnic and hypercapnic hypoxia on systemic blood pressure. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78: 1516-1521.
- 36.**Fletcher** E. C., DeBehnke R. D., Lovoi M. S., Gorin A. B.: Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Annals of Internal Med.* 1985; 103: 190-195.
- 37.**Fletcher** E. C., Lesske J., Behm R., Millar C. C., Stauss H., Unger C.: Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J. Appl. Physiol.* 1992; 72: 1978-1984.
- 38.**Fletcher** E. C., Lesske J., Culman J., Millar C. C., Unger T.: Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 1992; 20: 612-619.
- 39.**Fletcher** E. C., Miller J., Schaaf J. W., Fletcher J. G.: Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987; 10: 35-44.
- 40.**Fletcher** E. C., Schaaf J. W., Miller J., Fletcher J. G.: Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135: 525-533.
- 41.**Fletcher** E. C.: The relationship between systemic hypertension and obstruktive sleep apnea: Facts and Theory. *Am. J. of Med.* 1993; 98: 118-128.
- 42.**Forth** W., Henschler D., Rummel W.: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. *Bl. Wissenschaftsverlag* 1989; 158ff.
- 43.**Grote** L., Fus E., Värri A., Becker C., Janicki J., Peter J. H., von Wichert P.: Nächtliche Hypertonie und Schlafapnoe: Apnoe-induzierte Blutdruckanstiege im NREM- und REM-Schlaf. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1995; 1: 16-19.
- 44.**Grote** L., Hedner J., Peter J. H.: Sleep-related breathing disorders is an independent risk faktor for uncontrolled hypertension. *J. Hypertens* 2000; 18: 679-685.

- 45.**Grote** L., Heitmann J., Köhler U., Penzel T., Peter J. H., von Wichert P.: Assessment of nocturnal blood pressure relative to sleep stages in patients with obstructive sleep apnea. *Kardiologie* 1996; 85: 112-114.
- 46.**Grote** L., Peter J. H.: Nächtliche Hypertonie und kardiovaskuläres Risiko, Konsequenzen für Diagnose und Therapie. *W. M. W. Sonderh.* 1994; 104-112.
- 47.**Grote** L., Radeck A., Krzyzanek E., Ploch T., Brandenburg U., Peter J. H.: Nächtliche Hypertonie bei Schlafapnoe im NREM- REM-Schlaf im Vergleich zu körperlicher Belastung am Tage. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 1995; 3: 104-106.
- 48.**Grote** L., Schneider H., Peter J. H.: Nicht-mechanische internistische Therapie des Obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms (OSAS): Verhaltensberatung, antihypertensive Therapie und Theophyllin. *Schlaf-Atmung-Kreislauf.* J. H. Peter, T. Penzel, W. Cassel, P. von Wichert (Eds.). Springer-Verlag 1993; 209-223.
- 49.**Grote** L., Schneider H., Podszus T.: Kreislauf und Schlaf. *Somnologie* 1997; 1: 27-36.
- 50.**Grote** L., Schneider H.: Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen. Thieme Verlag 1996.
- 51.**Grote** L.: Schlaf-Atmung-Hämodynamik. *Internist* 1996; 37: 470-482.
- 52.**Guilleminault** C., Dement W. C.: Sleep apnea syndromes and related sleep disorders. In: *Sleep disorders: Diagnosis and treatment.* Williams R., Karacan J. (Eds.). Wiley 1978.
- 53.**Guilleminault** C., Robinson A.: Sleep-disordered breathing and hypertension: Past lessons, future directions. *Sleep* 1997; Vol. 20; 9: 806-810.
- 54.**Guilleminault** C., Simmons F. B., Motta J. et al.: Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy: Long-term follow-up experience. *Arch. Intern. Med.* 1981; 141: 985-988.
- 55.**Guyton** A. C., Lindsey A. W., Abernathy B., Richardson T.: Venous return at various right atrial pressures, and the normal venous return curve. *Am. J. Physiol.* 1957; 189: 609-615.
- 56.**He** J., Kryger m. H., Zorig F. J. et al.: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.

- 57.**Hedner** J., Carlson J., Ejnell H., Petterson L. E.: Sleep Apnea, age and obesity: Independent risk factors for development of hypertension. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independently of obesity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 1018.
- 58.**Hedner** J., Ejnell H. et al.: Is a high and fluctuating muscle sympathetic nerve activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J. Hypertension* 6, Suppl. 4 1988; 529-531.
- 59.**Hedner** J., Wilcox I., Laks L., Grunstein R., Sullivan C.: A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146: 1240-1245.
- 60.**Heistad** D. D., Abboud F. M.: Circulatory adjustments to hypoxia. *Circulation* 1980; 61: 463-470.
- 61.**Hieda** H. S., Gomez-Sanchez C. E.: Hypoxia increases endothelin release in bovine endothelial cells in culture, but epinephrine, norepinephrine, serotonin, histamine and angiotensin II do not. *Life Sci.* 1990; 47: 247-251.
- 62.**Hochban** W., Hallfeldt U., Brandenburg U.: Die chirurgische Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe durch gesichtsskelettverlagernde Eingriffe unter Berücksichtigung zephalometrischer Parameter. *Pneumologie* 1993, Sonderheft 1; 47: 194-200.
- 63.**Hoffstein** V., Chan C. K., Slutsky A. S.: Sleep apnea and systemic hypertension: A causal association review. *Am. J. Med.* 1991; 91: 190-196.
- 64.**Horio** T., Kohno M., Yokokawa K. et al.: Effect of hypoxia on plasma immunoreactive endothelin-1 concentration in anesthetized rats. *Metabolism* 1991; 40: 999-1001.
- 65.**Hypertension:** Detection and Follow-Up Program. A progress report. *Circulation Res.* 1977; 40, Suppl. 1: 106-109.
- 66.**ICSD-Internatinal Classification of Sleep Disorders:** Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association. Allen Press 1990.
- 67.**Jason** M., Devereux R. B., Borer J. S. et al.: 24-h arterial blood pressure measurement: Improved prediction of left ventricular dysfunction in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1983; 1: 599.

- 68.**Jennum** P., Wildschiodtz G., Christensen N. J. et al.: Blood pressure, catecholamines and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continuous airway pressure (nCPAP) treatment. *Am. J. Hypertens* 1989; 2: 847-852.
- 69.**Kales** A., Bixler E. O., Cadieux R. J., Schneck D. W., Shaw L. C., Locke T. W., Vela-Bueno A., Soldatos C. R.: Sleep apnea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 3: 1005-1008.
- 70.**Khatri** I. M., Freis E. D.: Hemodynamic changes during sleep. *J. Appl. Physiol.* 1967; 22: 867-873.
- 71.**Koskenvuo** M., Kaprio J., Partinen M., Langinvainio H., Sarna S., Heikkilä K.: Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985; 1: 143-146.
- 72.**Koskenvuo** M., Kaprio J., Telakivi T., Partinen M., Heikkilä K., Sarna S.: Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in man. *Br. Med. J.* 1987; 294: 16-19
- 73.**Kourembanas** S., Marsden P. A., McQuillan L. P., Faller D. V.: Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 1054-1070.
- 74.**Krieger** J., Benzoni D., Sforza E. et al.: Urinary excretion of protanoids during sleep in obstructive sleep apnea patients. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1991; 18: 511-515.
- 75.**Krönig** B.: Nächtliche Hypertonie: Epidemiologie, kardiovaskuläres Risiko. In *Schlaf-Atmung-Kreislauf*. J. H. Peter, T. Penzel, W. Cassel und P. von Wichert (Eds.). Springer Verlag 1993; 30-42.
- 76.**Lavie** P., Ben-Yosef R., Rubin A.: Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am. Heart. J.* 1984; 108: 373-376.
- 77.**Lavie** P., Yoffe N., Berger J., Peled R.: The relationship between the severity of sleep apnea syndrom and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 717-721.
- 78.**Lavie** P.: Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: A significant relationship with excessive daytime sleepness. *Sleep* 1983; 6: 312-318.

- 79.**Leuenberger** U. A., Jakob E. M., Sweer L. W., Zwillich C. W., Sinoway L. I.: Hypoxemia and surges of sympathetic activity mediate blood pressure oscillations in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1992; 86: 1-673.
- 80.**Levy** D.: A multifactorial approach to coronary disease risk assessment. Framingham Heart Study, *Amer. Heart. Ass. Clin. Exp. Hypertens.* 1993; 15: 1077-1086.
- 81.**Littler** W. A., Honour A. J., Carter R. D., Sleight P.: Sleep and blood pressure. *Brit. Med. J.* 1975; 346-348.
- 82.**MacWilliam** J. A.: Blood pressure and heart action in sleep and dreams. *Brit. Med. J.* 1923; 22: 1196-1200.
- 83.**Mancia** G.: Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 347-349.
- 84.**Mayer** J., Becker H., Brandenburg U., Penzel T., Peter J. H., von Wichert P.: Blood pressure and sleep apnea: Results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991; 79: 84-92.
- 85.**Mayer** J., Peter J. H.: Sleep-related breathing disorders and nocturnal hypertension. Springer Verlag 1992.
- 86.**Mayer** J., Weichler U., Becker H., Penzel T., Peter J. H., von Wichert P.: Sleep apnea induces changes in blood pressure and heart rate. *Sleep* 1988. J. Horne (Ed.). G. Fischer-Verlag 1989; 270-272.
- 87.**Meyer** J. S., Ishikawa Y., Hata T., Karacan I.: Cerebral blood flow in normal and abnormal sleep and dreaming. *Brain Cogn.* 1987; 6: 266-294.
- 88.**Meyer-Sabellek** W., Schulte K. L., Gotzen R.: Technical possibilities and limits of indirect twenty-four-hour blood pressure devices. *J. Hypertension* 1989; Suppl. 3: 21-24.
- 89.**Millar-Craig** M. W., Bishop C. N., Raftery E. B.: Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 795-797.
- 90.**Miller** J. C., Horvath S. M.: Cardiac output during human sleep. *Aviat. Space Environ. Med.* 1976; 47: 1046-1051.
- 91.**Müller** J.: Vom Schlaf. *Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen*, Band 6. Hölscher, Koblenz 1840; 579-588.

- 92.**Neves** F., Marson O., Baumgratz R. et al.: Rapid eye movement sleep deprivation and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: Suppl. 2:202-206.
- 93.**O`Brien** E., Sheridan J., O`Malley K.: Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
- 94.**O`Donnell** C. P., Schwartz A. R., Smith P. I., Robotham J. L., Fitzgerald R. S., Shirahata M.: Reflex modulation of renal sympathetic nerve activity in response to apnea. *Am. J. Respir. Critical Care Med.* 1996; Vol.153; 4: A 406.
- 95.**Parish** J. M., Shepard J. W.: Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest* 1990; 97: 1220-1226.
- 96.**Parmeggiani** P. L.: Behavioral phenomenology of sleep ( Somatic and vegetative ). *Experientia* 1980; 36: 6-11.
- 97.**Parmeggiani** P. L.: Physiological risk during sleep. *Sleep and Health Risk.* Peter J. H., Podszus T., von Wichert P. (Eds.). Springer-Verlag 1991; 119-123.
- 98.**Partinen** M., Jamieson A., Guilleminault C.: Long term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients mortality. *Chest* 1988; 94: 1200-1204.
- 99.**Partinen** M., Palomäki H.: Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; 2: 1325-1326.
- 100.**Penzel** T., Amend G., Faust M., Peter J. H., Meinzer K. H., Schneider H., Weber K.: Diagnosis of sleep apnea: Apparative Voraussetzungen zur Stufendiagnostik. *Pneumologie* 1989; 43: 621-624.
- 101.**Penzel** T., Hajak G., Hoffmann R. M. et al.: Empfehlung zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor. *Z. EEG-EMG* 1993; 24: 65-70.
- 102.**Peter** J. H., Bolm-Audorff U., Becker E., Eble R., Fuchs E., Meinzer K., Penzel T., von Wichert P.: Schlafapnoe und essentielle Hypertonie. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 1983; 89: 1132-1135.
- 103.**Peter** J. H., Faust M., Ploch T.: Symptoms and findings in 489 outpatients with suspected sleep apnea. *Sleep and Health Risk.* Peter J. H., Penzel T., Podszus T., von Wichert P. (Eds.), Springer-Verlag 1991; 101-107.
- 104.**Peter** J. H., Fuchs E., Koehler U., Mayer J., Meinzer K., Penzel T., Podszus T., Siegrist J., von Wichert P.: Studies in the prevalence of sleep apnea activity:

- Evaluation of ambulatory screening results. *Eur. J. Respir. Dis.* 1986; Suppl. 146: 451-458.
- 105.**Peter** J. H., Grote L., Fus E., Ploch T., Stammnitz A.: REM-sleep hypertension in obstructive sleep apnea. *Eur. J. Med. Res.* 1995; 1: 132-136.
- 106.**Peter** J. H., Uffelmann K., Penzel T., Grote L., Cassel W., Uffelmann F., Bocker D.: Snoring, sleep apnea, arterial hypertension in patients of a general practice. *Schlaf-Atmung-Kreislauf*. Hrsg.: Peter J. H., Penzel T., Cassel W., von Wichert P. Springer-Verlag Heidelberg, New York 1993.
- 107.**Peter** J. H.: Sleep and cardiovascular diseases. Obstructive sleep apnea syndrome: Clinical research and treatment. Guilleminault C., Partinen M. (Eds.) 1990; 81-98.
- 108.**Peter** J. H.: Störungen der Atmungsregulation. *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. Hornborstel H., Kaufmann W., Siegenthaler W. (Eds.). Thieme-Verlag, 4.Aufl. 1992; 263-280.
- 109.**Phillips** B. G., Sommers V. K., Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir. Physiol.* 2000; 119: 181-187.
- 110.**Pickering** T. G.: Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise. *Jama* 1982; 247: 992-996.
- 111.**Podszus** T., Feddersen O., Peter J. H., von Wichert P.: Cardiovascular risk in sleep-related breathing disorders. In: *Sleep and Cardiovascular Control*. Gaultier, Escourrou, Curzi-Dascalova (Eds.). Colloque INSERM 1991; 217: 177-186.
- 112.**Podszus** T.: Schlaf und Kreislauf. *Internist* 1995; 28: 374-381.
- 113.**Pohl** U., Busse R.: Hypoxia stimulates release of endothelium derive relaxant factor. *Am. J. Physiol.* 1989; 256: 1595-1601.
- 114.**Raftery** E. B.: The direct intra-arterial method for ambulatory blood pressure recording: Present status and future application. In: *Blood Pressure Measurements*. Meyer-Sabellek, Anlauf, Gotzen, Steinfeld (Eds.). Steinkopf-Verlag (1990): 111-120.
- 115.**Rauscher** H., Popp W., Zwick H.: Systemic Hypertension in Snorers with and without Sleep Apnea. *Chest* 1992; 102: 367-371.



- 116.**Rechtschaffen** A., Kales: A manual of standardized terminology. Techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Service 204. U. S. Government Printing Office, Washington DC 1968.
- 117.**Ringler** J., Basner R. C., Shannon R., Schwarzenstein R., Manning H., Weinberger S. E., Weiss J. W.: Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevation after obstruktive apneas. Am. Physiol. Society 1990; 2143-2148.
- 118.**Rowell** L. B., Johnson D. G., Chase P. B., Comess K. A., Seals D. R.: Hypoxemia raises muscle sympathetic activity but not norepinephrine in resting humans. J. Appl. Physiol. 1989; 66: 1736-1743.
- 119.**Sanders** M. H., Moore S. E., Eveslage J.: CPAP via nasal mask: A treatment for occlusive sleep apnea. Chest 1983; 83: 144-145.
- 120.**Schäfer** H., Koehler U., Hasper E., Ewig S., Lüderitz B.: Schlafapnoe und kardiovaskuläres Risiko. Kardiologie 1995; 84: 871-884.
- 121.**Scharf** S. M., Brown R., Tow D. E., Paris A. F.: Cardiac effects of increased lung volume and decreased pleural pressure. J. Appl. Physiol. 1979; 47: 257-262.
- 122.**Scharf** S. M., Garshick E., Brown R., Tishler P. V., Tosteson T., McCarley R.: Screening for subclinical sleep-disordered breathing. Sleep 1990; 13: 344-353.
- 123.**Scharf** S. M.: Influence of sleep state and breathing on cardio-vascular function. Saunders N. A., Sullivan C. E. (Eds.): Sleep and breathing. Deker, New York 1984; 21: 221-239.
- 124.**Schneider** H., Hoch B., Penzel T., Peter J. H.: Kardiorespiratorische Poligraphie am Patienten. Stürtz Verlag Berlin 1993.
- 125.**Shepard** J. W.: Gas exchange and hemodynamics during sleep. Med. Clinics. North Am. 1985; 69: 1243-1264.
- 126.**Shiomi** T., Guilleminault C., Stoohs R., Schnittger I.: Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1991; 100: 894-902.
- 127.**Siegenthaler** W., Kaufmann W., Hornborstel H., Waller H. D.: Lehrbuch der Inneren Medizin. Thieme-Verlag 1992; 131-145.

- 128.**Silbernagel** S., Despopoulos A.: Taschenatlas der Physiologie. Thieme-Verlag 1990.
- 129.**Silverberg** D. S., Oksenberg A.: Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997; Vol 20; 9: 794-802.
- 130.**Snyder** F., Hobson J. A., Morrison D. F., Goldfrank F.: Changes in respiration, heart rate and systolic blood pressure in human sleep. *J. Appl. Physiol.* 1964; 19: 417-422.
- 131.**Somers** V. K., Mark A. L., Abboud F. M.: Sympathic activation by hypoxia and hypercapnia implications for sleep apnea. *Clin. Exp. Hypertens.* 1988; 10: 413-423.
- 132.**Stradling** J. R., Parlett J., Davies R. J. O., Siegwart D., Tarassenko L.: Effect of short-term graded withdrawal of nasal continuous positive airway pressure on systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Blood Press.* 1996; 5: 234-240.
- 133.**Stradling** J., Davies R. J. O.: Sleep apnea and hypertension. What a mess! *Sleep* 1997; Vol 20; No 9: 789-792.
- 134.**Sun** M. K., Reis D. J.: Evidence nitric oxide mediates the vasodepressor response to hypoxia in sino-denervated rats. *Life Sci.* 1992; 50: 555-565.
- 135.**The 1988 report of the Joint National Committee on Detection**, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* 1988; 148: 1023-1038.
- 136.**Townsend** R. E., Prinz P. N., Obrist W. D.: Human cerebral blood flow during sleep and waking. *J. Appl. Physiol.* 1973; 35: 620-625.
- 137.**Tun** Y., Okabe S., Hida W., Kursowa H., Tabata M., Kikuchi Y., Schirato K.: Nocturnal blood pressure during apnoic and ventilatory periods in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 1271-1277.
- 138.**Turjanmaa** V., Kalli S., Majahalme S. et al.: Diurnal blood pressure profiles and variability in normotensive ambulant subjects. *Clin. Physiol.* 1987; 7: 389-401.
- 139.**Vane** J. R., Änggard E. E., Botting R. M.: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 27-36.

- 140.**Värri** A., Penzel T., Peter J. H.: Interactive computer programm for the vascular endothelium. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:27-36.
- 141.**Verdecchia** P., Schillaci G., Guerrieri M., Gatteschi C., Benemio G., Boldrini F., Porcellati C.: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536.
- 142.**Watson** R. D., Stellard T. J., Flinn R. M., Littler W. A.: Factors direct arterial pressure and is variability in hypertensive man. *Hypertension* 1980; 2: 333-341.
- 143.**WHO Expert Committee**: Arterial Hypertension. Technical Report Series. World Health Organisation. Geneva 1978.
- 144.**Wilcox** I., Grunstein R. R., Hedner J. A., Doyle J., Collins F. L., Fletcher P. J., Kelly D. T., Sullivan C. E.: Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 539-544.
- 145.**Wilcox** I., Grunstein R. R., Hedner J. et al. Effect of short term treatment with nasal continuous airway pressure on systemic blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993.
- 146.**Williams** A. J., Houston D., Finberg S., Lam C. H. I., Kinney J. L., Santiago S.: Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1985; 55: 1019-1022.
- 147.**Working Group on OSA and Hypertension**: Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation. What is the relationship? *Blood Pressure* 1993; 2, 166-182.
- 148.**Wright** J., Johns R., Watt I., Melville A., Sheldon T.: Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airway pressure: A systematic review of the research evidence. *B.M.J.* 1997; Vol 314; 22: 851-860.
- 149.**Young** T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Bader S.: The occurence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 1230-1235.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

6-keto-PGF1-alpha = Prostacyclin-Metabolit

Abb. = Abbildung

ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer

AI = Apnoeindex

ANP = Atrial Natriuretisches Peptid

BMI = Body Mass Index

BP = Blood Pressure

Bpm = beats per minute=Herzschläge pro Minute

bzw. = beziehungsweise

ca. = zirka, ungefähr

cm = Zentimeter

CO<sub>2</sub>-Gehalt = Kohlendioxidgehalt

Diag. = Diagramm

DNREM/Ruhe = Differenz NREM-Schlaf/Ruhe

DREM/Ruhe = Differenz REM/Ruhe

EEG = Elektroenzephalogramm

EKG = Elektrokardiogramm

EMG = Elektromyogramm

EOG = Elektrookulogramm

EPAP = Expiratory Positive Airway Pressure

et al = et altera=und andere

HDL-Cholesterin = high density lipoprotein-Cholesterin

HF = Herzfrequenz

HI = Hypopnoeindex

HNO = Hals Nasen Ohren

HR = heart-rate=Herzfrequenz

Hz = Hertz

IPAP = Inspiratory Positive Airway Pressure

LEKG = Langzeitelektrokardiogramm

mg = Milligramm

min = Minuten

min-1 = Minuten hoch-1

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

mV/mm = Millivolt pro Millimeter

NaCl = Kochsalz

nBiPAP = nasal Bilevel Positive Airway Pressure

nCPAP = nasal Continuous Positive Airway Pressure

nIPPV = nasal Intermittent Positive Airway Pressure

NREM-Schlaf = Non Rapid Eye Movement-Schlaf

O<sub>2</sub> = Sauerstoff

OSA = Obstruktive Schlafapnoe

P = Signifikanz

PCO<sub>2</sub> = Kohlendioxidpartialdruck

PO<sub>2</sub> = Sauerstoffpartialdruck

r = Korrelation

RDI = Respiratory Disturbance Index

REM-Schlaf = Rapid Eye Movement-Schlaf

Ruhe-EKG = Ruheelektrokardiogramm

S = Standardabweichung

s-Modus = Spontan-Modus

SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörung

Tab. = Tabelle

T-Modus = Time-Modus

TST = Total Sleep Time=Totale Schlafzeit

UPPP = Uvulo-Palato-Pharyngeoplastik

WHO = World Health Organisation

z.B. = zum Beispiel

ZNS = zentrales Nervensystem

## 10. Lebenslauf

Name	Hans-Ulrich Brinkmann
Geburtsdatum	2.6.1970
Geburtsort	Dissen
Staatsangehörigkeit	deutsch
Anschrift	Dörper-Weg 14 32351 Stemwede
Schulbildung	1976-1980 Grundschule Haldem/Stemwede 1980-1986 Hauptschule Dielingen/Stemwede 1986-1990 Gymnasium Espelkamp
Zivildienst	1990- 1991 Westfälische Klinik Schloß Haldem
Studium	seit 1992 Medizinstudium an der Universität Marburg seit 1998 Medizinstudium an der Universität zu Köln Dezember 1999: 3. Staatsexamen seit September 2000 AiP in der orthopädischen Abteilung im DRK-Krankenhaus-Seepark in Langen/Dedstedt bei Bremerhaven

## **11. Akademische Lehrer**

Arnold, Aumüller, Aurich, Bauer, Basler, Baum, Beato, Ehlenz, Engel, Eschenbach, Feuser, Ganz, Geus, Gotzen, Gressner, Griss, Habermehl, Happle, Hoffmann, Huffmann, Joseph, Kern, Klenk, Klose, Koolmann, Krieg, Kroll, Kummer, Lang, Lange, Lennartz, Maisch, Mannherz, Meyer-Breiting, Oertel, Pfab, Pohlen, Portig, Remschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Seifert, Schulz, Thomas, von Wichert

## 12. Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. Dr. Jörg Hermann Peter für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und seine Unterstützung bedanken.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Dr. Ludger Grote für die intensive und unterstützende Betreuung aussprechen. Er war jederzeit als Ansprechpartner bereit, mir mit kritischen und konstruktiven Ratschlägen bei der Bearbeitung und Fertigstellung meiner Arbeit behilflich zu sein.

Für die statistische Berechnung und konstruktive Beratung möchte ich mich bei Herrn Dipl. Psych. Thomas Ploch bedanken. Herrn Dipl. Betriebswirt Dirk Dugnus danke ich für die Hilfe und die Ratschläge in Layout-Fragen.

Des weiteren bedanke ich mich bei Herrn Dr. Jörg Heitmann, den Medizinisch Technischen Assistentinnen Frau Carola Rochus, Frau Wilma Althaus, Frau Agata Czempka und Frau Emmi Krzyzanek für die intensive Betreuung und die Hilfe bei der Durchführung des klinischen und praktischen Teils dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Mutter, Christa Brinkmann, bedanken, die mir das Medizinstudium erst ermöglichte und mich während dieser Zeit immer nach Kräften unterstützt hat.



### 13. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit, mit dem Titel "Einfluß der obstruktiven Schlafapnoe auf Blutdruck und Herzfrequenz im Wachzustand, im NREM- und REM-Schlaf" im Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Poliklinik, Schlafmedizinisches Labor, unter Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. Jörg Hermann Peter mit Unterstützung durch Herrn Dr. Ludger Grote und Herrn Dipl. Psych. Thomas Ploch ohne weitere Hilfe selbst durchgeführt und bei der Bearbeitung und Fertigstellung nur die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bisher habe ich an keinem Medizinischen Fachbereich im In- oder Ausland ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile dieser Dissertation wurden in folgender medizinischer Fachliteratur veröffentlicht:

1. Ludger Grote, Jörg Heitmann, Ulrich Köhler, Thomas Penzel, Jörg Hermann Peter, Peter von Wichert: Assesment of the nocturnal blood pressure relative to sleep stages in patients with obstructive sleep apnea.  
In: Z. Kardiol. – 85; 1996. Suppl. 3: 112-114
2. Jörg Hermann Peter, Ludger Grote, Ellen Fuß, Thomas Ploch, Axel Stammnitz: REM-sleep-hypertension in obstructive sleep apnea.  
In: European J. Medical Res. – 1; 1996. Suppl. 132-136.

Marburg, den 07.02.2002